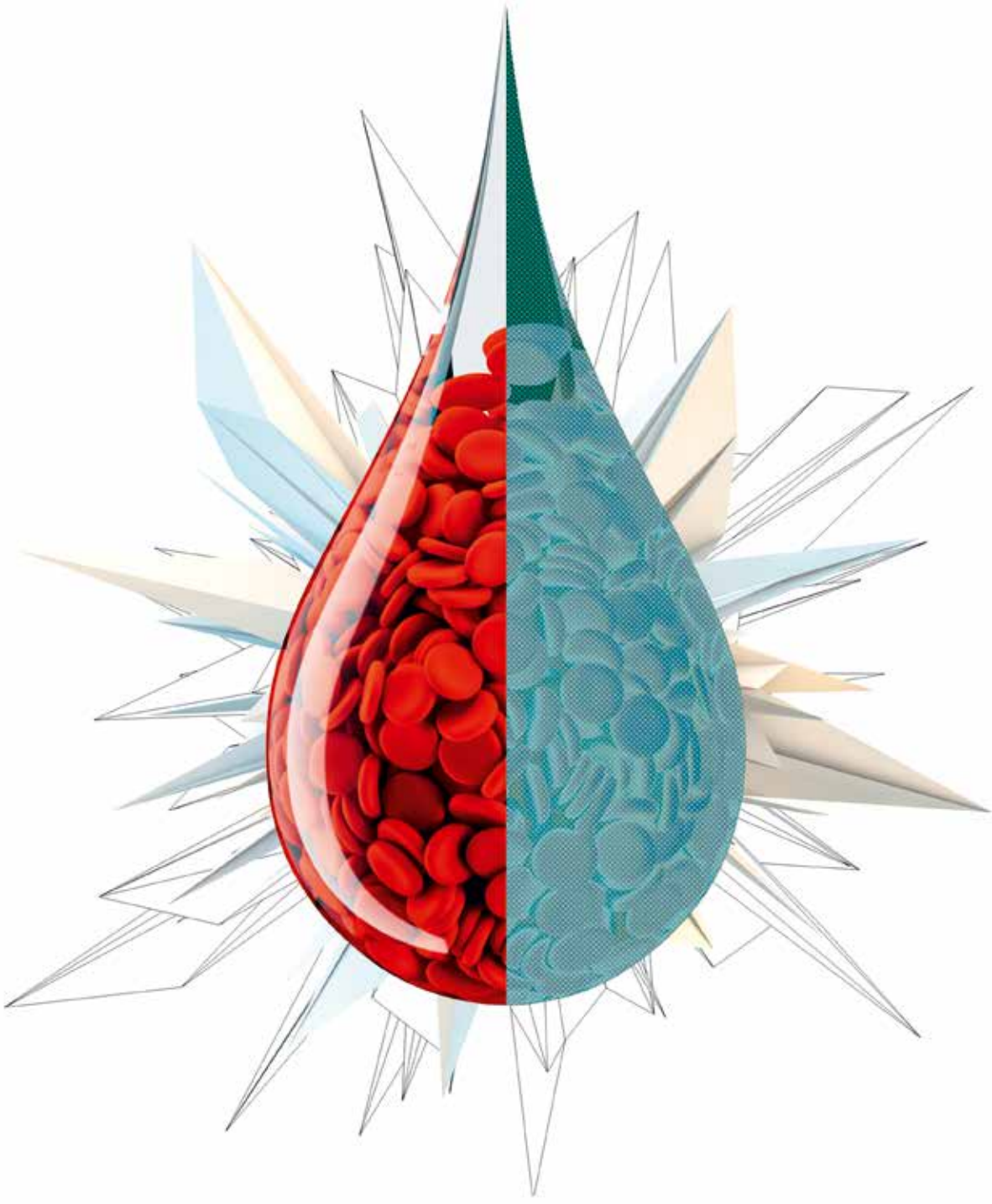
ISSN 2079-701X (Print)
ISSN 2658-5790 (Online)

РЕМЕДИУМ ГРУППА

медицинский совет

2024 | Том 18 | № 10

MEDICAL COUNCIL | MEDITSINSKIY SOVET



ОНКОЛОГИЯ / ONCOHEMATOLOGY

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

медицинский совет
2024 | Том 18 | № 10
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

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

Онкология. Онкогематология

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, Наталия Марченко, Ирина Филиппова, Юлия Чередниченко, Наталья Шпынова

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

Отдел продвижения и распространения:
podpiska@remedium.ru

Адрес учредителя и редакции:
105082, Россия, Москва, ул. Бакунинская, д. 71, стр. 10
remedium@remedium.ru

Тел./факс: +7 (495) 780-34-25 (многоканальный).
Для корреспонденции:
Россия, 105082, Москва, а/я 8.

Сайт ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»:
https://remedium.ru
Сайт журнала: https://www.med-sovet.pro
Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия.
Свидетельство о регистрации ПИ №ФС77-30814 от 26.12.2007.
Каталог Пресса России – подписной индекс 88144.
Каталог Почты России – подписной индекс П5802.

Входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов ВАК РФ. Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения редакции. Воспроизведение материалов допускается в соответствии с лицензией Creative Commons BY-NC-ND.
Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Печать: ООО ПК «Фонтеграфика»
Адрес: 127051, Россия, Москва, ул. Трубная, д. 29, стр. 4.
Дата выхода в свет 1 июля 2024 г.
Тираж 7 000 экз. Цена свободная.
Тираж сертифицирован Бюро тиражного аудита АВС
© Медицинский совет, 2024

Год основания журнала: 2007
Периодичность: 23 выпуска в год

Цель журнала **«Медицинский совет»** – участие в последипломном образовании врачей путем предоставления научно-практической информации и ознакомление широкой врачебной аудитории с практической и образовательной деятельностью в медицине. Каждый номер посвящен одному или нескольким разделам медицины и приурочен к крупному всероссийскому конгрессу или научно-практической конференции. Тематика номеров журнала: Акушерство и Гинекология, Гастроэнтерология, Дерматология, Кардиология, Неврология, Педиатрия, Онкология, Оториноларингология, Пульмонология, Ревматология, Эндокринология. Журнал публикует оригинальные статьи, посвященные практическим и теоретическим вопросам различных разделов медицины, проведенным клиническим, клинико-экспериментальным исследованиям и фундаментальным научным работам, обзоры, лекции, описания клинических случаев, а также вспомогательные материалы по всем актуальным проблемам медицины.
Журнал ориентирован на практикующих врачей как общего профиля, так и узких специалистов. В журнал поступают статьи из всех профильных медицинских учреждений Российской Федерации и ближнего зарубежья, а также материалы, подготовленные западными партнерами. Журнал открыт для сотрудничества как с российскими специалистами, так и со специалистами ближнего (СНГ) и дальнего зарубежья, включая страны Европы, Азии, Африки, Америки и Австралии.
Редакция принимает статьи на английском и русском языках. Статьи, пришедшие в редакцию на английском языке, переводятся на русский язык. Принятые в печать статьи публикуются в журнале на русском языке, а оригинальная (англоязычная) версия статьи размещается на сайте журнала. Лучшие по мнению редакционного совета русскоязычные статьи переводятся на английский язык и публикуются на сайте журнала.

Журнал индексируется в системах:

Перечень тематических выпусков журнала

№1	«Педиатрия» *гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна*	29.02.2024
№2	«Дерматология/косметология» *гл. ред. вып. Жукова Ольга Владимировна*	31.03.2024
№3	«Неврология/ревматология» *гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич*	30.04.2024
№4	«Гинекология» *гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович*	30.04.2024
№5	«Поликлиника» *гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович*	30.04.2024
№6	«Эндокринология/Кардиология» *гл. ред. вып. Демидова Татьяна Юльевна* *гл. ред. вып. Явелов Игорь Семенович*	30.04.2024
№7	«Оториноларингология» *гл. ред. вып. Свистушкин Валерий Михайлович*	30.04.2024
№8	«Гастроэнтерология» *гл. ред. вып. Маев Игорь Вениаминович*	31.05.2024
№9	«Пульмонология/Аллергология» *гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич*	31.05.2024
№10	«Онкология/Онкогематология» *гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович* при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	31.07.2024
№11	«Педиатрия» *гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна*	31.07.2024
№12	«Неврология/ревматология» *гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич*	31.08.2024
№13	«Поликлиника» *гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович*	31.08.2024
№14	«Дерматология/косметология» *гл. ред. вып. Жукова Ольга Владимировна*	30.09.2024
№15	«Гастроэнтерология» *гл. ред. вып. Минушкин Олег Николаевич*	30.09.2024
№16	«Кардиология/Эндокринология» *гл. ред. вып. Явелов Игорь Семенович* *гл. ред. вып. Демидова Татьяна Юльевна*	31.10.2024
№17	«Гинекология» *гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович*	31.10.2024
№18	«Оториноларингология» *гл. ред. вып. Рязанцев Сергей Валентинович*	31.10.2024
№19	«Педиатрия» *гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна*	30.11.2024
№20	«Пульмонология/Аллергология» *гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич*	30.11.2024
№21	«Онкология/Онкогематология» *гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович* при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.11.2024
№22	«Неврология/ревматология» *гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич*	30.12.2024
№23	«Поликлиника» *гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович*	30.12.2024

medical council
meditsinskiy sovet
2024 | Vol. 18 | No. 10
SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL

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

Oncology.
Oncohematology

Founder and publisher:
REMEDIUM 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:
podpiska@remedium.ru

Address of the founder and editorial office:
71, Bldg. 10, Bakuninskaya St., Moscow, 105082, Russia
e-mail: remedium@remedium.ru

Tel./fax: +7 (495) 780-34-25 (multi-line).
Correspondence address:
Russia, 105082, Moscow, PO Box 8.

Website of REMEDIUM GROUP LLC:
https://remedium.ru
Website of the journal:
https://www.med-sovet.pro
The journal is registered with the Federal Service for Supervision of Mass Media, Telecommunications, and Protection of Cultural Heritage.
Certificate of Registration of Print Media No.ФС77-30814 of December 26, 2007
Catalogue Press of Russia – subscription index 88144.
Russian Post Catalog – subscription index П5802

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

Printing house PK "Fontegrafika" LLC:
29, Bldg. 4, Trubnaya St., Moscow, 127051, Russia.
The Issue was sent to the printer on July 1, 2024.
The circulation is 7,000 copies. Free market price.
The circulation is certified by the Bureau of Circulation Audit ABC

© Medical Council, 2024

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:
НАУЧНАЯ ЭЛЕКТРОННАЯ БИБЛИОТЕКА eLIBRARY.RU · Google · Dimensions · СОЦИОНЕТ · DOAJ · Russian Science Citation Index · Scopus

List of thematic issues of the journal

No.1	Pediatrics *Issue chief editor Irina N. Zakharova*	29.02.2024
No.2	Dermatology / Cosmetology *Issue chief editor Olga V. Zhukova*	31.03.2024
No.3	Neurology/Rheumatology *Issue chief editor Vladimir A. Parfenov*	30.04.2024
No.4	Obstetrics and Gynecology *Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh*	30.04.2024
No.5	Polyclinic *Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov*	30.04.2024
No.6	Endocrinology/Cardiology *Issue chief editor Tatiana Yu. Demidova / Issue chief editor Igor S. Yavelov*	30.04.2024
No.7	Otorhinolaryngology *Issue chief editor Valeriy M. Svistushkin*	30.04.2024
No.8	Gastroenterology *Issue chief editor Igor V. Maev*	31.05.2024
No.9	Pulmonology/Allergology *Issue chief editor Sergey N. Avdeev*	31.05.2024
No.10	Oncology/Oncohematology *Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov* with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	31.07.2024
No.11	Pediatrics *Issue chief editor Irina N. Zakharova*	31.07.2024
No.12	Neurology/Rheumatology *Issue chief editor Vladimir A. Parfenov*	31.08.2024
No.13	Polyclinic *Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov*	31.08.2024
No.14	Dermatology / Cosmetology *Issue chief editor Olga V. Zhukova*	30.09.2024
No.15	Gastroenterology *Issue chief editor Oleg N. Minushkin*	30.09.2024
No.16	Cardiology/Endocrinology *Issue chief editor Igor S. Yavelov / Issue chief editor Tatiana Yu. Demidova*	31.10.2024
No.17	Obstetrics and Gynecology *Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh*	31.10.2024
No.18	Otorhinolaryngology *Issue chief editor Sergey V. Ryazantsev*	31.10.2024
No.19	Pediatrics *Issue chief editor Irina N. Zakharova*	30.11.2024
No.20	Pulmonology/Allergology *Issue chief editor Sergey N. Avdeev*	30.11.2024
No.21	Oncology/Oncohematology *Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov* with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	30.11.2024
No.22	Neurology/Rheumatology *Issue chief editor Vladimir A. Parfenov*	30.12.2024
No.23	Polyclinic *Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov*	30.12.2024

медицинский совет
2024 | Том 18 | №10
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

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

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, Российский университет медицины (РосУниМед) (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) (*гастроэнтерология*)

Блохин Б.М., д.м.н., профессор, Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*педиатрия*)

Богачёв В.Ю., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт клинической хирургии Российского национального исследовательского университета им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*хирургия*)

Иван Ванденплас (Yvan Vandenplas), доктор медицины, профессор, Университетская клиника Брюсселя (Брюссель, Бельгия) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

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

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

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

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

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

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

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 Сания (Sania Kolacek, Kolaček, Sanja), больница Загреба (Загреб, Хорватия) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

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

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

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

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

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

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

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

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

Мкртумян А.М., д.м.н., профессор, Российский университет медицины (РосУниМед) (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, Национальная ассоциация экспертов по коморбидной неврологии (Москва, Россия) (*неврология*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

medical council
meditsinskiy sovet
2024 | Vol. 18 | No. 10
SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL

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

Editor in Chief of the Journal:

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

Editorial Review Board:

S.N. Avdeev, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pulmonology Research Institute, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Pulmonology*)

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

G.G. Amaryan, Dr. Sci. (Med.), Yerevan State Medical University named after Mkhitar Heratsi (Yerevan, Armenia) (*Pediatrics*)

D.N. Andreev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Russian University of Medicine (ROSUNIMED), 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. Vladimirsky (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

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

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

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

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

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

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

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

I.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. Vladimirsky (Moscow, Russia) (*Ophthalmology*)

I.V. Maev, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., A.I. Russian University of Medicine (ROSUNIMED) (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., Russian University of Medicine (ROSUNIMED) (Moscow, Russia) (*Endocrinology*)

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

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

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

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

A.P. Rachin, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Association of Comorbid Neurology Experts (Moscow, Russia) (*Neurology*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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. Voino-Yasenetsky (Krasnoyarsk, Russia) (*Pediatrics*)

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

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

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

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

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*)

медицинский совет
2024 | Том 18 | № 10
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ
ISSN 2079-701X (Print)
ISSN 2658-5790 (Online)

16+

Содержание

Содержание

Новости. Открытия и события 9

Арзамасцева А.И., Бенцион Д.Л., Бердников Р.Б., Елинская М.С., Заславская Т.В., Зафирова М.А., Казанцева Н.В., Мишина А.В., Петкау В.В., Пискунов Д.С., Руденко М.С., Цаур Г.А., Шкрет К.А., Яковлева М.В.
Резолюция совета экспертов на тему «Оптимизация пути пациента с раком легкого в Свердловской области» 14

Иммунотерапия

Ледин Е.В., Столяров В.И.
Подходы к лечению олигометастатической меланомы в эпоху иммунотаргетной терапии 22

Кузьминов А.Е., Барболина Т.Д., Реутова Е.В., Юдин Д.И., Бредер В.В., Лактионов К.К.
Предикторы эффективности иммунохимиотерапии атезолизумабом в комбинации с этопозидом и карбоплатином у больных распространенным мелкоклеточным раком легкого 28

Юдин Д.И., Лактионов К.К., Моисеенко Ф.В., Пономаренко Д.М., Черных М.В., Чубенко В.А., Левченко Н.В., Козлов В.В., Степанова Е.О., Хагажеева М.Н., Юкальчук Д.Ю.
Отдаленные результаты применения дурвалумаба после химиолучевой терапии в лечении местнораспространенного нерезектабельного немелкоклеточного рака легкого в России 37

Таргетная терапия

Горяинова А.Ю., Шаров С.В., Кирсанова О.И., Гончарова О.А., Мурашко Р.А.
Новые возможности терапии метастатического HER2-позитивного рака молочной железы с лептоменингеальным поражением 46

Мандрина М.О., Барболина Т.Д., Владимирова Л.Ю., Сторожакова А.Э., Лактионов К.К.
Особенности лекарственного лечения пациентов с немелкоклеточным раком легкого с мутацией EGFR L858R в 21-м экзоне 54

Реутова Е.В., Лактионов К.К., Ардзинба М.С.
Церитиниб – длительный контроль за болезнью: клиническое наблюдение 60

Лубенникова Е.В., Ганьшина И.П., Манукян М.Ш., Тюрин И.Е., Артамонова Е.В.
Расширяя возможности терапии HER2-low метастатического рака молочной железы: опыт применения трастузумаба дерукстекана при агрессивном течении люминального HER2-low рака молочной железы 66

Насретдинов А.Ф., Султанбаев А.В., Мусин Ш.И., Меньшиков К.В., Аюпов Р.Т., Измайлов А.А., Серебренников Г.А., Аскаров В.Е., Феоктистов Д.В.
Эволюция терапии ALK-позитивных карцином легкого: применение ALK-ингибиторов третьего поколения в реальной клинической практике 74

Онкогинекология

Румянцев А.А., Летучих А.Н.
Эволюция лечения распространенного рака шейки матки: от монотерапии цисплатином до иммуноонкологических комбинаций 82

Онкоурология

Устинова Т.В., Чанаева А.Ю., Пайчадзе А.А., Левшакова А.В., Болотина Л.В., Иванькина В.М., Феденко А.А.
Собственный опыт применения комбинированной терапии в первой линии лечения метастатического светлоклеточного почечноклеточного рака 90

Онкогематология

Цыба Н.Н., Туркина А.Г.
Ингибиторы тирозинкиназ второго поколения при хроническом миелоидном лейкозе сегодня: эффективность и безопасность 99

Волкова А.Р., Вахитов Х.М., Рашитова Э.Л., Закирова А.М.
Нейробластома у детей: что изменилось в XXI веке 106

Поддерживающая терапия

Когония Л.М.
Реальные надежды в антиэметической терапии 117

Меньшиков К.В., Насретдинов А.Ф., Султанбаева Н.И., Липатов О.Н., Мусин Ш.И., Меньшикова И.А., Волков А.А., Галимов Ш.Н., Султанбаев А.В.
Роль Г-КСФ в профилактике цитостатик-ассоциированных нежелательных явлений при противоопухолевой лекарственной терапии 124

Оригинальные исследования

Юдин Д.И., Лактионов К.К., Бредер В.В., Саранцева К.А., Реутова Е.В.
Ингибиторы контрольных точек иммунитета в первой или второй линии лечения у пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого: общая выживаемость в реальной клинической практике 132

Петкау В.В., Бессонова Е.Н., Тарханов А.А., Карташов М.В., Анашкина М.А.
Влияние скрининга гепатоцеллюлярного рака на раннюю диагностику и общую выживаемость: собственные данные 138

Практика

Корниецкая А.Л., Евдокимова С.Ф., Болотина Л.В., Феденко А.А.
Применение трастузумаба дерукстекана у пациента с метастатическим HER2-позитивным раком желудка в качестве 4-й линии лечения 145

Кузьмина В.А., Реутова Е.В., Лактионов К.К., Ардзинба М.С.
Рак легкого, ассоциированный с активирующей мутацией в 14-м экзоне гена MET 153

Антонова Е.Ю., Джанян И.А., Савченко И.В., Мороз Е.А., Лактионов К.К., Романова К.А., Пименов Р.И., Шарапова Е.В., Бредер В.В.
Опыт применения ниволумаба и ипилимумаба при метастатической фиброламеллярной карциноме печени 162

medical council meditsinskiy sovet 2024 | Vol. 18 | No. 10
SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL
ISSN 2079-701X (Print)
ISSN 2658-5790 (Online)

16+

Content

Content

News, discoveries and events 9

Arzamastseva A.I., Bentsion D.L., Berdnikov R.B., Elinskaya M.S., Zaslavskaya T.V., Zafirova M.A., Kazantseva N.V., Mishina A.V., Petkau V.V., Piskunov D.S., Rudenko M.S., Tsaur G.A., Shkret K.A., Yakovleva M.V.
Resolution of the Expert Council on the optimization of the patient pathway with lung cancer in the Sverdlovsk Oblast. 14

Immunotherapy

Ledin E.V., Stolyarov V.I.
Approaches to the treatment of oligometastatic melanoma in the era of immunotargeted therapy. 22

Kuzminov A.E., Barbolina T.D., Reutova E.V., Yudin D.I., Breder V.V., Laktionov K.K.
Predictors of the immunochemotherapy effectiveness of atezolizumab in combination with etoposide and carboplatin in patients with advanced small cell lung cancer 28

Yudin D.I., Laktionov K.K., Moiseenko F.V., Ponomarenko D.M., Chernykh M.V., Chubenko V.A., Levchenko N.V., Kozlov V.V., Stepanova E.O., Khagazheeva M.N., Yukalchuk D.Yu.
Long-term outcomes of durvalumab after chemoradiotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer in Russia. 37

Targeted therapy

Goryainova A.Yu., Sharov S.V., Kirsanova O.I., Goncharova O.A., Murashko R.A.
New treatment options for HER2-positive metastatic breast cancer with leptomeningeal metastases. 46

Mandrina M.O., Barbolina T.D., Vladimirova L.Yu., Storozhakova A.E., Laktionov K.K.
The therapeutic features of EGFR L858R exon 21 mutation in non-small cell lung cancer. 54

Reutova E.V., Laktionov K.K., Ardzinba M.A.
Ceritinib as a long-term disease control: Clinical observation. 60

Lubennikova E.V., Ganshina I.P., Manukyan M.Sh., Tyurin I.E., Artamonova E.V.
Expanding the treatment options for HER2-low metastatic breast cancer: Experience with trastuzumab deruxtecan in aggressive luminal HER2-low breast cancer 66

Nasretdinov A.F., Musin Sh.I., Menshikov K.V., Sultanbaev A.V., Ayupov R.T., Izmailov A.A., Serebrennikov G.A., Askarov V.E., Feoktistov D.V.
Evolution of therapy for ALK-positive lung carcinomas: Application of third-generation ALK inhibitors in real clinical practice 74

Oncogynecology

Rumyantsev A.A., Letuchikh A.N.
The evolution of treatment for advanced cervical cancer: from cisplatin monotherapy to immuno-oncology combinations. 82

Oncourology

Ustinova T.V., Chanaeva A.Yu., Paichadze A.A., Levshakova A.V., Bolotina L.V., Ivanykina V.M., Fedenko A.A.
Own experience of using combination therapy in the first line of treatment of metastatic renal cell carcinoma 90

Oncohematology

Tsyba N.N., Turkina A.G.
Second-generation tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia today: efficacy and safety 99

Volkova A.R., Vakhitov Kh.M., Rashitova E.L., Zakirova A.M.
Neuroblastoma in children: What has changed in the 21st century 106

Supportive therapy

Kogoniya L.M.
Real hopes in antiemetic therapy 117

Menshikov K.V., Nasretdinov A.F., Sultanbaeva N.I., Lipatov O.N., Musin Sh.I., Menshikova I.A., Volkov A.A., Galimov Sh.N., Sultanbaev A.V.
The role of G-CSF in the prevention of cytostatic-associated adverse events during antitumor drug therapy 124

Original research

Yudin D.I., Laktionov K.K., Breder V.V., Sarantseva K.A., Reutova E.V.
Immune Checkpoint Inhibitors in first versus second line of metastatic non-small cell lung cancer: Real-World Overall Survival. 132

Petkau V.V., Bessonova E.N., Tarkhanov A.A., Kartashov M.V., Anashkina M.A.
Impact of hepatocellular cancer screening on early diagnostics and overall survival: own data. 138

Practice

Kornietskaya A.L., Evdokimova S.F., Bolotina L.V., Fedenko A.A.
Fourth-line Trastuzumab deruxtecan in HER2-positive metastatic gastric cancer 145

Kuzmina V.A., Reutova E.V., Laktionov K.K., Ardzinba M.A.
Lung cancer associated with an activating mutation in the 14th exon of the MET gene 153

Antonova E.Yu., Dzhanyan I.A., Savchenko I.V., Moroz E.A., Laktionov K.K., Romanova K.A., Pimenov R.I., Sharapova E.V., Breder V.V.
Experience with the use of nivolumab and ipilimumab in metastatic fibrolamellar liver carcinoma 162

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-223

Мнение эксперта / Expert opinion

Резолюция совета экспертов на тему «Оптимизация пути пациента с раком легкого в Свердловской области»

А.И. Арзамасцева, Д.Л. Бенцион, Р.Б. Бердников, М.С. Елинская, Т.В. Заславская, М.А. Зафирова, Н.В. Казанцева, А.В. Мишина, В.В. Петкау, Д.С. Пискунов, М.С. Руденко, Г.А. Цаур✉, tsaurga@mis66.ru, **К.А. Шкрет, М.В. Яковлева**

Resolution of the Expert Council on the optimization of the patient pathway with lung cancer in the Sverdlovsk Oblast

Anastasia I. Arzamastseva, Dmitriy L. Bentsion, Roman B. Berdnikov, Mariya S. Elinskaya, Tatyana V. Zaslavskaya, Marina A. Zafirova, Natalya V. Kazantseva, Anna V. Mishina, Vladislav V. Petkau, Denis S. Piskunov, Maksim S. Rudenko, Grigory A. Tsaur✉, tsaurga@mis66.ru, **Konstantin A. Shkret, Marina V. Yakovleva**

16 декабря 2023 г. состоялся совет экспертов с рабочим названием «Путь пациента с раком легкого: оптимальный маршрут для врача и пациента» по организационным вопросам, направленным на улучшение различных аспектов диагностики рака легкого. В ходе совета экспертов участниками были выявлены узкие места, а также предложены возможные пути решения с целью оптимизации пути пациентов с раком легкого, проживающих в Свердловской области.

ЦЕЛИ СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ

Целями совета экспертов являлась выработка коллективного решения по оптимизации вопросов диагностики пациентов с раком легкого (РЛ) на основе действующих клинических рекомендаций (КР), порядка оказания медицинской помощи, международных консенсусов, классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), а также локальных нормативных актов.

ВВЕДЕНИЕ

По данным репозитория Globocan, стандартизованная по возрасту заболеваемость обоих полов в нашей стране составляет 26,0 случая на 100 000 населения[1]. В Свердловской области за 2021 г. было выявлено 1555 новых случаев РЛ [1]. Несмотря на достигнутые успехи в лечении РЛ, данная нозология остается одной из наиболее частых причин смерти, суммарно превышающая смертность от рака молочной железы и колоректального рака [2]. Выживаемость пациентов с РЛ напрямую зависит как от морфологической формы, так и от стадии заболевания [3]. Наилучшие показатели выживаемости получены для локализованных форм РЛ. В связи с этим качественная, высокоэффективная и проведенная в сжатые сроки диагностика РЛ является одним из краеугольных камней, которые лежат в основе повышения выживаемости данной группы пациентов.

[1] Globocan. Available at: https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/maps-heatmap?mode=population.

В своих выступлениях эксперты затронули основные сложности, возникающие на пути пациента с РЛ от момента первичной диагностики до этапа специализированного лечения, включая плюсы и минусы диагностической бронхоскопии, места и вклада иммуногистохимических и молекулярно-генетических исследований в установление диагноза и выбор таргетной терапии, нерешенные вопросы по маршрутизации пациентов.

АМБУЛАТОРНЫЙ ЭТАП ПУТИ ПАЦИЕНТА

На амбулаторном этапе пути пациента эксперты выделили ряд ключевых проблем, а именно: низкое качество биопсий, описания результатов рентгенологического обследования, недостаточная вовлеченность пациента в диагностический процесс.

В отношении скрининга РЛ эксперты отметили наличие международных клинических исследований, подтверждающих положительное влияние на общую выживаемость скрининга с применением низкодозной компьютерной томографии (НДКТ) в группах риска, включающих пациентов в возрасте 55–80 лет, курящих в настоящее время (индекс курения – 30 пачка/лет) или бросивших курить не более 15 лет назад. При этом популяционный скрининг РЛ с использованием НДКТ не должен применяться для пациентов без доказанных факторов риска, в частности для лиц старше 80 и младше 55 лет, с меньшей интенсивностью курения, а также с хроническими заболеваниями легких, включающими хроническую

© Арзамасцева АИ, Бенцион ДЛ, Бердников РБ, Елинская МС, Заславская ТВ , Зафирова МА, Казанцева НВ, Мишина АВ и др., 2024

обструктивную болезнь легких, интерстициальные заболевания легких, профессиональные заболевания, хронические инфекции, в частности туберкулез, и др., поскольку эффективность скрининга для этих групп населения не доказана [4–9]. Проведенные ранее в нашей стране исследования роли НДКТ также отмечают рост выявляемости РЛ на ранних стадиях при применении программ скрининга в своих регионах [10–12]. Однако опыта внедрения на популяционном/государственном уровне, доказывающего эффективность НДКТ-скрининга в реальной практике, пока нет. Внедрение на региональном/национальном уровне возможно при включении НДКТ в программу диспансеризации взрослого населения и оплаты данного исследования за счет средств ОМС.

Одновременно с этим следует отметить, что рентгенографию органов грудной клетки не следует проводить для популяционного скрининга РЛ, поскольку проведенные ранее проспективные рандомизированные исследования не выявили достоверного снижения смертности от РЛ при использовании этой методики [4–6]. При этом рентгенография по-прежнему является основной методикой первичного выявления РЛ при проведении диагностического исследования по клиническим показаниям.

Также был рассмотрен вопрос о выполнении диагностической бронхоскопии на амбулаторном этапе. Бронхоскопия обычно является безопасной процедурой, при которой такие осложнения, как кровотечение, угнетение дыхания и пневмоторакс, возникают в менее чем 1% случаев; смертность при ней редка: зарегистрированный уровень смертности составляет 0–0,04% при большом количестве процедур [13, 14]. Трансбронхиальная биопсия и бронхоскопия, выполняемая с терапевтической целью, считаются процедурами относительно высокого риска, тогда как диагностическая бронхоскопия с бронхоальвеолярным лаважем или без него и эндобронхиальная игольная биопсия относятся к вмешательствам низкого риска [15]. Таким образом, эксперты считают возможным выполнение диагностической бронхоскопии с биопсией центральной опухоли легкого либо бронхиальным лаважем процедурой, выполнимой в амбулаторных условиях.

Учитывая низкую информативность фибробронхоскопии в случаях периферического рака легких, следует избирательно подходить к назначению данного исследования пациентам из указанной группы. Диагностическая фибробронхоскопия показана пациентам при центральном расположении опухолевого узла в легком или периферическом расположении новообразования, но с наличием дренирующего бронха [16].

В качестве возможных путей решения были предложены следующие: стандартизации описания снимков КТ согласно Lung-RADS и классификации внутригрудных лимфатических узлов IASLC 2009 г. [17], что должно быть закреплено в соответствующих приказах. В целом амбулаторный этап должен быть направлен на повышение выявляемости на ранних стадиях, что должно приводить к снижению средних затрат на лечение одного пациента с РЛ, а также повышению доли соблюдения КР в части инструментальной диагностики.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ЭТАП ПУТИ ПАЦИЕНТА

На диагностическом этапе пути эксперты единогласно подчеркнули недостаточный контроль за соблюдением сроков выполнения прижизненных патолого-анатомических исследований. Согласно порядку оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях (приказ Минздрава России от 19.02.2021 г. №116н)[2], предельный срок выполнения исследования должен составлять 14 дней. В реальной клинической практике сроки получения результатов могут быть значимо выше. Одной из причин этого является недостаточная кадровая оснащенность патолого-анатомических лабораторий. Еще одна сложность, выявленная на диагностическом этапе, – неудовлетворительное качество формалина, который закупается локальными медицинскими организациями (МО) для проведения прижизненных патолого-анатомических исследований, несмотря на то что Приказ Минздрава России от 24 марта 2016 г. №179н «О правилах проведения патолого-анатомических исследований»[3] четко регламентирует, что для фиксации материала допускается только 10%-й нейтральный (забуференный) формалин.

Эксперты высказали два диаметрально противоположных мнения о необходимости проведения иммуногистохимических (ИГХ) исследований всем пациентам с РЛ. В то же время, базируясь на действующих КР №30 «Злокачественное новообразование бронхов и легкого», одобренных научно-практическим советом Минздрава России [16], классификации ВОЗ 2021 г., большая часть экспертов считают необходимым выполнение ИГХ-исследований во всех случаях постановки диагноза солидных, немелкоклеточных карцином в биопсийном материале.

Эксперты отметили недостаточное использование технологии высокопроизводительного секвенирования в диагностике немелкоклеточного РЛ (НМРЛ).

В качестве возможных путей решения сложностей диагностического этапа были предложены следующие:

1) централизованные закупки формалина на все МО Свердловской области;

2) централизация ИГХ-исследований для всех пациентов с РЛ на базе двух крупных МО Свердловской области – ГАУЗ СО «СООД» и ГАУЗ СО «ОДКБ», которые обладают всем необходимым инструментарием, обученным персоналом и перечнем моноклональных антител;

3) более широкое направление пациентов на диагностику методом высокопроизводительного секвенирования (тест А27.30.017.104 – Определение перестроек генов *ALK*, *ROS1*, *RET*, *NTRK1*, *NTRK2*, *NTRK3*, мутаций *EGFR*, *KRAS*, *BRAF* в биопсийном (операционном) материале методом высокопроизводительного секвенирования). Данное исследование с 2022 г. включено в территориальную программу государственных гарантий Свердловской области. Направление рекомендуется для молодых (в возрасте

[2] Приказ Министерства здравоохранения РФ от 19 февраля 2021 г. №116н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях». Режим доступа: http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202104020002.

[3] Приказ Министерства здравоохранения РФ от 24 марта 2016 г. №179н «О правилах проведения патолого-анатомических исследований». Режим доступа: http://publication.pravo.gov.ru/document/0001201604180036.

до 50 лет) некурящих мужчин и женщин с отсутствием иных драйверных мутаций, выявленных стандартными молекулярно-генетическими и патолого-анатомическими исследованиями, а также в случае обоснованных сомнений в результатах стандартных тестов.

СТАЦИОНАРНЫЙ ЭТАП ПУТИ ПАЦИЕНТА

На стационарном этапе пути пациента рассматривались вопросы маршрутизации после проведения хирургического лечения. Предложен следующий алгоритм маршрутизации пациента после выписки из хирургического стационара.

- Радикально прооперированные пациенты после операции (при условии соблюдения принципов радикального хирургического лечении в соответствии с КР №30):
  - с IA стадией выписываются под наблюдение районного онколога либо кабинета торакального онколога поликлиники;
  - с IB–IIA–IIIB (T3N2) стадией при выписке из хирургического стационара направляются на консультацию к химиотерапевту для определения тактики адъювантного противоопухолевого лечения.
- Пациенты с IA–IIIB (T3N2) стадией после хирургического лечения R+ и (или) при N2-статусе лимфатических узлов с выходом опухоли за пределы капсулы, а также все нерадикально прооперированные пациенты (диагностические вмешательства при низком функциональном статусе, нерезектабельном процессе и т. п.) при выписке из хирургического стационара направляются на мультидисциплинарный консилиум для определения дальнейшей тактики противоопухолевого лечения.
- Пациенты с IV стадией заболевания, находившиеся в хирургическом стационаре для верификации процесса, при выписке направляются к химиотерапевту для определения тактики лекарственной противоопухолевой терапии.

ПУТЬ ПАЦИЕНТА С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ ПАЦИЕНТА

При обсуждении пути с точки зрения пациента акцент был сделан на большой промежуток времени от подозрения на РЛ до начала специализированного лечения.

В качестве возможностей ускорения пути с точки зрения пациента были предложены следующие: внесение изменений в приказ №2824-П «Об организации оказания взрослому населению Свердловской области по профилю “онкология”» по следующим направлениям: зеленый коридор для пациентов со злокачественными новообразованиями там, где нет центров амбулаторной онкологической помощи (ЦАОП), оформление чек-листа для соблюдения перечня всех необходимых исследований, определение медицинских организаций, где будет выполняться инвазивная диагностика и морфологическая верификации РЛ, более четкая маршрутизация для проведения ИГХ-, молекулярно-генетических исследований, включая высокопроизводительное секвенирование. Также остается важной просветительская работа со специалистами неонкологического профиля, повышение информированности специалистов первичного звена.

Список литературы / References

1. Каприн АД, Старинский ВВ, Шахзадова АО. *Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2022. 252 с.
2. Каприн АД, Старинский ВВ, Шахзадова АО. *Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2022. 239 с.
3. Leiter A, Veluswamy RR, Wisnivesky JP. The global burden of lung cancer: current status and future trends. *Nat Rev Clin Oncol*. 2023;20(9):624–639. https://doi.org/10.1038/s41571-023-00798-3.
4. Aberle DR, Berg CD, Black WC, Church TR, Fagerstrom RM, Galen B et al. The National Lung Screening Trial: overview and study design. *Radiology*. 2011;258(1):243–253. https://doi.org/10.1148/radiol.10091808.
5. Church TR, Black WC, Aberle DR, Berg CD, Clingan KL, Duan F et al. Results of initial low-dose computed tomographic screening for lung cancer. *N Engl J Med*. 2013;368(21):1980–1991. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209120.
6. De Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, Scholten ET, Nackaerts K, Heuvelmans MA et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *N Engl J Med*. 2020;382(6):503–513. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911793.
7. Lancaster HL, Heuvelmans MA, Oudkerk M. Low-dose computed tomography lung cancer screening: Clinical evidence and implementation research. *J Intern Med*. 2022;292(1):68–80. https://doi.org/10.1111/joim.13480.
8. Арсеньев АИ, Барчук АА, Костицын КА, Нефедова АВ, Барчук АС, Черная АВ и др. Когортное исследование эффективности низкодозной компьютерной томографии и трансторакальной трепан-биопсии в ранней диагностике рака легкого. *Вестник хирургии имени И.И. Грекова*. 2018;177(1):60–64. https://doi.org/10.24884/0042-4625-2018-177-1-60-64.
   Arseniev AI, Barchuk AA, Kostitsyn KA, Nefedova AV, Barchuk AS, Chernaja AV et al. Panel study of the effectiveness of low-dose computed tomography and transthoracic core biopsy in early diagnostics of lung cancer. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2018;177(1):60–64. (In Russ.) https://doi.org/10.24884/0042-4625-2018-177-1-60-64.
9. Родионов ЕО, Тузиков СА, Миллер СВ, Кульбакин ДЕ, Чернов ВИ. Методы ранней диагностики рака легкого (обзор литературы). *Сибирский онкологический журнал*. 2020;19(4):112–122. https://doi.org/10.21294/1814-4861-2020-19-4-112-122.
   Rodionov EO, Tuzikov SA, Miller SV, Kulbakin DE, Chernov VI. Methods for early detection of lung cancer (review). *Siberian Journal of Oncology*. 2020;19(4):112–122. (In Russ.) https://doi.org/10.21294/1814-4861-2020-19-4-112-122.
10. Сафонцев ИП, Зуков РА, Модестов АА, Слепов ЕВ, Сон ИМ, Ларичева ИВ. Роль скрининга в управлении эпидемиологией рака легкого в Красноярском крае. *Вопросы онкологии*. 2017;63(3):385–393. https://doi.org/10.37469/0507-3758-2017-63-3-385-393.
    Safontsev IP, Zukov RA, Modestov AA, Slepov EV, Son IM, Laricheva IV. Role of screening in epidemiology management for lung cancer in the Krasnoyarsk Region. *Voprosy Onkologii*. 2017;63(3):385–393. (In Russ.) https://doi.org/10.37469/0507-3758-2017-63-3-385-393.
11. Морозов СП, Кузьмина ЕС, Ветшева НН, Гомболевский ВА, Лантух ЗА, Полищук НС и др. Московский скрининг: скрининг рака легкого с помощью низкодозовой компьютерной томографии. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2019;27(S):630–636. https://doi.org/10.32687/0869-866X-2019-27-si1-630-636.
    Morozov SP, Kuzmina ES, Vetsheva NN, Gombolevskiy VA, Lantukh ZA, Polishchuk NS et al. Moscow screening: lung cancer screening with low-dose computed tomography. *Problems of Social Hygiene, Public Health and History of Medicine*. 2019;27(S):630–636. (In Russ.) https://doi.org/10.32687/0869-866X-2019-27-si1-630-636.
12. Басов АГ, Гичева ЕА, Гусев КВ, Кузнецов ВВ. Скрининг рака легкого с использованием низкодозовой КТ в Тюменской области. *Академический журнал Западной Сибири*. 2016;12(4):22–23. Режим доступа: https://s2.siteapi.org/2272b53cc9c3a55/docs/jjiyn25tfbscokcc444ks8ssc8o0so.
    Basov AG, Gicheva EA, Gusev KV, Kuznetsov VV. Lung cancer screening using low-dose CT in the Tyumen region. *Academic Journal of West Siberia*. 2016;12(4):22–23. (In Russ.) Available at: https://s2.siteapi.org/2272b53cc9c3a55/docs/jjiyn25tfbscokcc444ks8ssc8o0so.

13. Herth FJF. Bronchoscopy and bleeding risk. *Eur Respir Rev*. 2017;26(145):170052. https://doi.org/10.1183/16000617.0052-2017.
14. Wahidi MM, Herth FJF, Chen A, Cheng G, Yarmus L. State of the Art: Interventional Pulmonology. *Chest*. 2020;157(3):724–736. https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.10.013.
15. Abuqayyas S, Raju S, Bartholomew JR, Abu Hweij R, Mehta AC. Management of antithrombotic agents in patients undergoing flexible bronchoscopy. *Eur Respir Rev*. 2017;26(145):170001. https://doi.org/10.1183/16000617.0001-2017.
16. Лактионов КК, Артамонова ЕВ, Борисова ТН, Бредер ВВ, Бычков ЮМ, Владимирова ЛЮ и др. *Злокачественное новообразование бронхов и легкого: клинические рекомендации*. М.; 2021. 106 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/30_3.
17. Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, Giroux DJ, Rami-Porta R, Goldstraw P. The IASLC lung cancer staging project: a proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2009;4(5):568–577. https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181a0d82e.

Совет экспертов:

Арзамасцева Анастасия Игоревна, врач-онколог, заведующая дневным стационаром, ГАУЗ ЦГКБ №3, Екатеринбург; https://orcid.org/0009-0006-9334-7039

Бенцион Дмитрий Львович, к.м.н., врач-радиолог, руководитель радиотерапевтической службы, ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», Екатеринбург; https://orcid.org/0000-0002-2868-1958

Бердников Роман Борисович, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории диагностических и экспериментальных методов исследования, заведующий патолого-анатомическим отделением, Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии – филиал ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России; доцент кафедры патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург

Елинская Мария Сергеевна, врач-онколог, ГБУЗ СО «Областной клинический медицинский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний», Екатеринбург

Заславская Татьяна Викторовна, врач-патологоанатом, ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница», Екатеринбург

Зафирова Марина Ахилесовна, руководитель химиотерапевтической службы, врач-онколог, ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», Екатеринбург; https://orcid.org/0009-0007-7248-4242

Казанцева Наталья Владимировна, заведующая патолого-анатомическим отделением, ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», Екатеринбург; https://orcid.org/0000-0001-6212-0495

Мишина Анна Валерьевна, врач-онколог, химиотерапевт, ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», Екатеринбург

Петкау Владислав Владимирович, к.м.н., врач-онколог, химиотерапевт, заместитель главного врача по лекарственной терапии, ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», Екатеринбург; https://orcid.org/0000-0002-0342-4007

Пискунов Денис Сергеевич, врач-онколог, заведующий Центром амбулаторной онкологической помощи, ГАУЗ СО «ЦГКБ №3», Екатеринбург

Руденко Максим Сергеевич, врач-онколог, заведующий онкологическим отделением №6 ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», Екатеринбург; https://orcid.org/0000-0003-0355-807X

Цаур Григорий Анатольевич, д.м.н., заведующий лабораторией молекулярной биологии, иммунофенотипирования и патоморфологии, ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница»; заведующий лабораторией клеточной терапии онкогематологических заболеваний, ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий»; доцент кафедры медицинской микробиологии и клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург; https://orcid.org/0000-0002-9881-6221; tsaurga@mis66.ru

Шкрет Константин Александрович, врач-онколог, заведующий центром амбулаторной онкологической помощи, ГАУЗ СО «ЦГКБ №24», Екатеринбург; https://orcid.org/0009-0009-6547-9095

Яковлева Марина Владимировна, врач-онколог, ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», Екатеринбург; https://orcid.org/0009-0004-0331-4977

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-236

Обзорная статья / Review article

Подходы к лечению олигометастатической меланомы в эпоху иммунотаргетной терапии

Е.В. Ледин[1]✉, https://orcid.org/0000-0002-1834-0981, ledin@inbox.ru

В.И. Столяров[2], 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

Олигометастатическое заболевание – термин, который описывает состояние опухоли между локализованным образованием и диссеминированным процессом, когда все обнаруженные опухолевые очаги доступны локальному воздействию. Концепция олигометастатической болезни при распространенной меланоме кожи существует с 1970–1980-х гг., и роль метастазэктомии солитарных очагов прочно заняла свою нишу в стратегии лечения данного заболевания. Однако роль локальных методов до внедрения современной системной терапии была довольно скромной в силу агрессивного и часто первично диссеминированного течения заболевания. Внедрение иммунотерапии и современной таргетной терапии в лечение метастатической меланомы позволило существенно увеличить количество пациентов, подходящих под критерии олигометастатического заболевания с возможностью выполнения метастазэктомии. В настоящее время не разработано четкого алгоритма и определенной последовательности комбинации системных методов лечения с хирургическими и другими локальными методами. Сейчас активно обсуждается проведение условно-неоадъювантной иммунотерапии даже при первично операбельных метастазах меланомы. Данная концепция основывается на более высокой эффективности иммунотерапии при наличии опухолевой ткани в организме и уже имеет практическое подтверждение в виде позитивных данных последних исследований. В определении тактики при олигометастатической меланоме крайне важен мультидисциплинарный подход, включающий взвешенную оценку возможных локальных хирургических возможностей, применение радиотерапии и обязательный системный контроль заболевания. Успешно применяя и комбинируя данные подходы, у значимой части пациентов возможно добиться выдающихся успехов в контроле заболевания. В данном обзоре проведен анализ основных и наиболее важных работ в мировой литературе по системному и хирургическому лечению олигометастатической меланомы.

Ключевые слова: меланома, иммунотерапия, олигометастатическое заболевание, таргетная терапия, метастазэктомия, неоадъювантная терапия, адъювантная терапия, пембролизумаб, ниволумаб, ипилимумаб

Для цитирования: Ледин ЕВ, Столяров ВИ. Подходы к лечению олигометастатической меланомы в эпоху иммунотаргетной терапии. *Медицинский совет*. 2024;18(10):22–27. https://doi.org/10.21518/ms2024-236.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Approaches to the treatment of oligometastatic melanoma in the era of immunotargeted therapy

Evgeniy V. Ledin[1]✉, https://orcid.org/0000-0002-1834-0981, ledin@inbox.ru

Vladimir I. Stolyarov[2], 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

Oligometastatic disease is a term that describes the state of a tumor between a localized tumor and a disseminated process, when all detected tumor lesions are accessible to local action. The concept of oligometastatic disease in advanced cutaneous melanoma has existed since the 1970–1980s, and the role of metastasectomy of solitary lesion is approved in the treatment strategy for this disease. However, the role of local methods before the introduction of modern systemic therapy was quite modest due to the aggressive and often primary disseminated course of the disease. The introduction of immunotherapy and modern targeted therapy in the treatment of metastatic melanoma has significantly increased the number of patients meeting the criteria for oligometastatic disease with the possibility of metastasectomy. Currently, there is no clear algorithm or specific sequence for combining systemic treatment methods with surgical and other local methods. Conditional neoadjuvant immunotherapy is being actively discussed even for primary resectable melanoma metastases; this concept is based on the higher effectiveness of immunotherapy in the presence of tumor tissue in the body and already has practical confirmation from recent studies. In determining the tactics for oligometastatic melanoma, a multidisciplinary approach is extremely important, including a balanced assessment of possible local surgical options, the use of radiotherapy and mandatory systemic disease control. By successfully applying and combining these approaches, it is possible to achieve outstanding success in controlling the disease in a significant proportion of patients. This review provides an analysis of the main and most important works on systemic and surgical treatment of oligometastatic melanoma.

© Ледин ЕВ, Столяров ВИ, 2024

Keywords: melanoma, immunotherapy, oligometastatic disease, targeted therapy, metastasectomy, neoadjuvant therapy, adjuvant therapy, pembrolizumab, nivolumab, ipilimumab

For citation: Ledin EV, Stolyarov VI. Approaches to the treatment of oligometastatic melanoma in the era of immunotargeted therapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(10):22–27. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-236.

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

ВВЕДЕНИЕ

Исторически меланома считается крайне агрессивной опухолью с неблагоприятным прогнозом. До внедрения иммунотерапии 5-летняя выживаемость при распространенном заболевании не превышала 5%, а медиана выживаемости составляла около 12 мес. [1, 2]. Внедрение иммунотаргетной терапии позволило кардинально изменить парадигму лечения данного заболевания, фактически переведя метастатическую меланому в разряд излечимых опухолей [3, 4]. Яркой демонстрацией достигнутого успеха является обновленный анализ исследования Checkmate-067, в котором изучалась комбинация ипилимумаба и ниволумаба в терапии метастатической меланомы с достижением отметки 6-летней выживаемости в 56% [5]. Благодаря успешному применению современной иммунотерапии и таргетной анти-BRAF-терапии, позволяющей достигать удовлетворительного системного контроля над заболеванием, все чаще приходится говорить о концепции олигометастатического заболевания в лечении меланомы [6–8].

Олигометастатическое заболевание – термин, впервые введенный S. Hellman и R.R. Weichselbaum, который описывает состояние опухоли между локализованным образованием и диссеминированным процессом, когда все обнаруженные опухолевые очаги доступны локальному воздействию в виде хирургического вмешательства и (или) одной из модальностей лучевого, абляционного, интервенционного воздействия [9]. Европейским обществом радиотерапии и онкологии (ESTRO) совместно с Европейским обществом по исследованию и лечению рака (EORTC) было дано определение и разработана классификация олигометастатических опухолей [10]. Заболевание считается олигометастатическим в том случае, когда определяется не более 5 метастатических очагов, все из которых доступны локальному лечению. Также выделяется три основных клинических сценария олигометастатической болезни:

- *de novo*,
- рецидивирующее,
- индуцированное.

Данные категории также подразделяются на определенные подтипы в зависимости от хронологических и клинических характеристик течения болезни [11]. Ряд исследований продемонстрировали достоверное преимущество концепции олигометастатической болезни с использованием локальных методов при лечении колоректального рака, рака желудка и пищевода, предстательной железы, немелкоклеточного рака легкого, почки, молочной железы [12–15]. Роль концепции олигометастатического заболевания при лечении меланомы определена еще в конце XX в., однако в наступившую эпоху иммунотаргетной терапии данный вопрос вновь обрел актуальность в связи со значительно возросшим количеством пациентов с удовлетворительным системным контролем и возможностью выполнения локальных методов лечения [16–18].

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОЛИГОМЕТАСТАТИЧЕСКОЙ МЕЛАНОМЫ

Несмотря на агрессивное и часто диссеминированное течение заболевания, концепция олигометастатического заболевания с хирургической метастазэктомией существовала и в доиммунотерапевтическую эпоху лечения меланомы. Так, в ретроспективном анализе R.P. Petersen et al. из Университета Дюка, который включил 1720 пациентов с метастазами меланомы в легкие, лечившихся в период с 1970 по 2004 г., было продемонстрировано, что выполненная метастазэктомия очагов в легких является достоверным фактором более благоприятного прогноза [19]. По данным проспективного исследования II фазы SWOG 9430, 4-летняя выживаемость после первичного хирургического удаления всех визуализируемых метастатических очагов составила 31% [20].

Также представляет интерес анализ дальнейшего лечения рецидивировавших пациентов из исследования MSLT-I, в котором было показано, что медиана выживаемости у пациентов, в дальнейшем лечении которых использовался хирургический компонент лечения, составила 15,8 мес. по сравнению с 6,9 мес. у пациентов, получавших только системное лечение [21]. Необходимо подчеркнуть, что, хотя все вышеупомянутые работы не являются рандомизированными исследованиями и хирургическое лечение проводилось только у селектированных пациентов с ограниченным количеством метастазов, что не позволяет исключить систематическую ошибку отбора при интерпретации данных результатов, можно заключить, что накоплено достаточное количество данных о существенной роли метастазэктомии в лечении пациентов с олигометастатической меланомой как самостоятельном факторе влияния на общую выживаемость [22–24].

РОЛЬ МЕТАСТАЗЭКТОМИИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ИММУНОТЕРАПИИ

В эпоху появления иммунотерапии роль хирургического лечения олигометастатической меланомы возросла в силу явного увеличения количества пациентов с удовлетворительным системным контролем заболевания и индуцированной или изначальной возможностью выполнения метастазэктомии. Ретроспективный анализ данных онкологического центра «Мемориан Слоун Кеттеринг» был проведен среди 237 пациентов с метастатической или нерезектабельной меланомой, получавших

терапию чекпойнт-ингибиторами с 2003 по 2017 г. с последующим выполнением метастазэктомии. Было продемонстрировано, что при медиане наблюдения в 21 мес. среди пациентов без признаков остаточного заболевания после метастазэктомии (37%) медиана выживаемости не была достигнута (5-летняя выживаемость – 75%), в то время как у пациентов с наличием остаточной болезни (63%) она составила 10,8 мес. (5-летняя выживаемость – 15%). Исследователи поделили всех пациентов на три группы: группа ответивших на терапию с единичным остаточным опухолевым узлом (n = 12), группа изолированного прогрессирования единичным очагом на фоне системного контроля (n = 106) и группа множественного системного прогрессирования (n = 119). Большинству пациентов метастазэктомия выполнялась с паллиативной целью. В данных группах 5-летняя выживаемость составила 90, 60 и 6% соответственно [25].

Представляет интерес анализ реальных данных отечественного регистра пациентов с BRAF+-распространенной или метастатической меланомой, проходивших лечение с октября 2018 по апрель 2019 г. Метастазэктомия была выполнена у 107 (28%) пациентов: у 60 (56%) – во время первой, у 25 (23,4%) – второй и у 22 (20,6%) – третьей и более линии терапии. При анализе выживаемости были полученные данные, что среди пациентов, которым было проведено хирургическое лечение, двухлетняя выживаемость составила 76,7% против 53,7% при проведении только системной терапии [26].

Роль резекции легочных метастазов меланомы в эпоху современной системной терапии также была проанализирована итальянской исследовательской группой E. Meacci et al. В ректроспективный анализ включились 183 пациента из 4 ведущих торакальных центров Италии, которым выполнялась хирургическая резекция метастазов меланомы в легкие с последующей адъювантной иммунотерапией (47%) или таргетной терапией (42,6%). После достижения медианы наблюдения меланомы в 107 мес. специфическая выживаемость на протяжении 5, 10, 15 и 20 лет составила 85, 71, 54 и 42% соответственно. В ходе анализа выживаемости были выявлены достоверные факторы отрицательного прогноза:

- вертикальный рост меланомы;
- наличие предыдущих метастазэктомий внеторакальных очагов;
- безрецидивный период менее 24 мес.

Так, при безрецидивном периоде менее 24 мес. 5-летняя выживаемость составила 52%, более 24 мес. – 95% [27].

S. Ch'ng et al. на основании имеющихся ретроспективных данных и собственном опыте выделили факторы, способствующие принятию решения в пользу хирургического лечения или системной терапии первым этапом при начале лечения олигометастатической меланомы.

Факторы, определяющие метастазэктомию первым этапом:

- наличие симптоматических метастазов;
- высокая вероятность перехода очагов в нерезектабельное состояние при отсутствии ответа на системную терапию;
- случаи, когда возможная хирургия будет являться одномоментной диагностической и лечебной процедурой;
- наличие противопоказаний к иммунотерапии (аутоиммунные заболевания, пересадка органов в анамнезе).

Факторы в пользу инициации системной терапии первым этапом:

- период без рецидива менее года;
- наличие метастазов в центральной нервной системе, печени;
- низкая вероятность R_0-резекции [28].

Крайне интересными в отношении выбора хирургии или неоадъювантной иммунотерапии первым этапом являются результаты рандомизированного исследования II фазы SWOG S1801, которые были опубликованы в марте 2023 г. [29]. Фундаментальный принцип работы чекпойнт анти-PD-1-ингибиторов заключается в блокировании рецептора PD-1 на поверхности опухолевой клетки, что позволяет разрушить механизм избегания от иммунного противоопухолевого ответа и позволить иммунным клеткам, инфильтрирующим опухоль, начать распознавать опухолевые антигены и осуществлять свою прямую цитотоксическую функцию [30–34]. Исследователями была предложена гипотеза, что иммунотерапия может быть эффективнее, когда в организме еще содержится опухолевая ткань, обильно инфильтрированная Т-лимфоцитами, что должно масштабировать процесс антигенпрезентации с последующим повышением эффективности системного противоопухолевого иммунного ответа в сравнении со сценарием, когда вся опухолевая масса удаляется первым этапом [35, 36]. Руководствуясь данной гипотезой, пациенты с местнораспространенной меланомой IIIB–D стадии (около 90%) и метастатической меланомой (около 10%) были рандомизированы в группу проведения неоадъювантной иммунотерапии пембролизумабом в объеме 3 курсов с последующим хирургическим лечением и продолжением иммунотерапии до 1 года (n = 154) и группу с первично хирургическим лечением с последующим проведением адъювантной иммунотерапии (n = 159). Первичной конечной точкой являлась выживаемость без событий; в качестве событий авторами были обозначены смерть от любых причин, прогрессирование заболевания, иммуноопосредованная токсичность, невозможность удаления всех опухолевых очагов, хирургические осложнения. При медиане наблюдения в 14,7 мес. выживаемость без событий в группе неоадъювантной иммунотерапии составила 72% в сравнении с 49% в группе первично хирургического лечения (p = 0,004). Не прошли хирургический этап лечения из-за прогрессирования 12 пациентов (7%) в группе неоадъювантной терапии. Среди прооперированных пациентов у 21% наблюдался полный патологический ответ. Также было установлено, что проведение неоадъювантной иммунотерапии не связано с повышением рисков хирургических осложнений 3–4-й степени: 7% против 4%. Таким образом, можно сделать вывод из этой важной работы, что даже в случаях, когда метастазы изначально имеют резектабельное состояние, возможно, более эффективной стратегией с биологической точки зрения будет проведение предоперационной

иммунотерапии. Однако для однозначных выводов необходимо дождаться более зрелых результатов данной работы и других исследований с большим количеством пациентов с олигометастатическим заболеванием.

В марте 2024 г. был опубликован метаанализ имеющихся данных о вариантах неоадъювантной иммунотерапии при II–IV стадии меланомы. В анализ вошли 6 исследований (наиболее крупное из них – SWOG S1801 – подробно описано выше) с общим количеством пациентов 573 чел. Получены выводы, что двойная неоадъювантная иммунотерапия ниволумабом и ипилимумабом ассоциирована с более высокой вероятностью достижения полного патологического ответа (отношение шансов (ОШ) 3,16, P < 0,001) в сравнении с моноиммунотерапией анти-PD-1, но, в свою очередь, вероятность побочных эффектов Grade 3–4 была также выше (ОШ 3,75, P < 0,001). Режим конвертированного дозирования двойной иммунотерапии (ниволумаб 3 мг/кг + ипилимумаб 1 мг/кг) не отличался по показателям радиологического, патологического ответа и радиологического прогрессирования от классического дозирования (ниволумаб 1 мг/кг + ипилимумаб 3 мг/кг) и также был ассоциирован с меньшей токсичностью Grade 3–4 (ОШ 4,76, P < 0,001). Конвертированные дозы в сравнении с моноиммунотерапией также позволяют чаще достичь полного рентгенологического (ОШ 2,55, P = 0,03) и полного патологического ответа (ОШ 3,87, P < 0,001) [37].

ТАРГЕТНАЯ АНТИ-BRAF-ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ОЛИГОМЕТАСТАТИЧЕСКОЙ И МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОЙ МЕЛАНОМОЙ

Результаты исследований DREAMseq [38] и SECOMBIT [39], в которых было продемонстрировано, что в первой линии терапии у BRAF-мутированных пациентов с метастатической меланомой более предпочтительным является использование иммунотерапии с последующим использованием анти-BRAF таргетной терапии после прогрессирования, задали тренд в применении иммунотерапии при метастатическом заболевании. Однако существуют ситуации, когда применение иммунотерапии невозможно в силу противопоказаний или отсутствия необходимых препаратов. Для таких случаев существуют данные небольших исследований, на которые можно опираться при выборе условно-неоадъювантной таргетной анти-BRAF-терапии в лечении олигометастатической меланомы. В рандомизированном исследовании II фазы в медицинском центре MD Anderson изучали применение неоадъювантной терапии BRAF-MEK-ингибиторами дабрафенибом и траметинибом при изначально местнораспространенной олигометастатической меланоме или регионарном рецидиве в сравнении с хирургическим лечением первым этапом с последующей адъювантной терапией. Исследование было закрыто досрочно в связи с драматически плохими результатами в группе первичного хирургического лечения в сравнении с неоадъювантной терапией. При медиане наблюдения в 18,6 мес. 10 из 14 (71%) пациентов в группе неоадъювантной терапии оставались без прогрессирования, в то время как у всех 7 пациентов из второго рукава было зафиксировано прогрессирование. Медианы выживаемости без прогрессирования составили 19,7 и 2,9 мес. соответственно [40].

В другое одноручное исследование II фазы NeoCombi были включены 35 пациентов с резектабельной меланомой III стадии, которым проводилась неоадъювантная терапия комбинацией дабрафениба и траметиниба в течение 12 нед. с последующим хирургическим лечением и продолжением терапии в адъювантном режиме в течение 40 нед. У 49% пациентов был отмечен полный патологический ответ. Пятилетняя безрецидивная выживаемость всех пациентов составила 40%, в группе пациентов с полным патологическим ответом – 53%, у остальных – 28%. Следует отметить, что случаев прогрессирования во время неоадъювантной фазы лечения зафиксировано не было [41].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с олигометастатической меланомой выполнение локальной метастазэктомии должно рассматриваться мультидисциплинарной командой в каждом отдельном случае. Однозначно последовательность условно-неоадъювантной иммунотерапии или метастазэктомии первым этапом в настоящий момент не определена и должна решаться в совокупности таких факторов, как возможность полной резектабельности, длительность периода без рецидива болезни, наличие/отсутствие симптомных очагов. Необходимо подчеркнуть, что в настоящий момент принятие решений в большей степени основано на ретроспективных данных, поэтому необходимо проведение рандомизированных проспективных исследований по данной тематике. Также целесообразна разработка прогностических шкал, оценивающих перспективу выполнения метастазэкотмии.

Поступила / Received 13.04.2024
Поступила после рецензирования / Revised 07.05.2024
Принята в печать / Accepted 27.05.2024

Список литературы / References

1. Dickson PV, Gershenwald JE. Staging and prognosis of cutaneous melanoma. *Surg Oncol Clin N Am.* 2011;20(1):1–17. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3221385/.
2. Hersh EM, Del Vecchio M, Brown MP, Kefford R, Loquai C, Testori A et al. A randomized, controlled phase III trial of nab-Paclitaxel versus dacarbazine in chemotherapy-naïve patients with metastatic melanoma. *Ann Oncol.* 2015;26(11):2267–2274. https://doi.org/10.1093/annonc/mdv324.
3. Fateeva A, Eddy K, Chen S. Current State of Melanoma Therapy and Next Steps: Battling Therapeutic Resistance. *Cancers (Basel).* 2024;16(8):1571. https://doi.org/10.3390/cancers16081571.
4. Boutros A, Croce E, Ferrari M, Gili R, Massaro G, Marconcini R et al. The treatment of advanced melanoma: Current approaches and new challenges. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2024;196:104276. https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2024.104276.
5. 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.
6. Urbanski A, Minnemann J, Mauch C, Schmidt T, Kreuzberg N, Schlaak M et al. Oligometastatic disease and visceral resections in advanced malig-

nant melanoma: a propensity-matched analysis. *Langenbecks Arch Surg.* 2023;408(1):53. https://doi.org/10.1007/s00423-023-02804-9.
7. McLoughlin JM, Zager JS, Sondak VK. Cytoreductive surgery for melanoma. *Surg Oncol Clin N Am.* 2007;16(3):683–693. https://doi.org/10.1016/j.soc.2007.04.007.
8. 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.
9. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol.* 1995;13(1):8–10. https://doi.org/10.1200/JCO.1995.13.1.8.
10. Lievens Y, Guckenberger M, Gomez D, Hoyer M, Iyengar P, Kindts I et al. Defining oligometastatic disease from a radiation oncology perspective: An ESTRO-ASTRO consensus document. *Radiother Oncol.* 2020;148:157–166. https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.04.003.
11. Guckenberger M, Lievens Y, Bouma AB, Collette L, Dekker A, deSouza NM et al. Characterisation and classification of oligometastatic disease: a European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendation. *Lancet Oncol.* 2020;21(1):e18–e28. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30718-1.
12. Miller ED, Hitchcock KE, Romesser PB. Oligometastatic Colorectal Cancer: A Review of Definitions and Patient Selection for Local Therapies. *J Gastrointest Cancer.* 2023;54(4):1116–1127. https://doi.org/10.1007/s12029-022-00900-5.
13. Kroese TE, van Laarhoven HWM, Nilsson M, Lordick F, Guckenberger M, Ruurda JP et al. Definition of oligometastatic esophagogastric cancer and impact of local oligometastasis-directed treatment: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2022;166:254–269. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.02.018.
14. Jasper K, Stiles B, McDonald F, Palma DA. Practical Management of Oligometastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2022;40(6):635–641. https://doi.org/10.1200/JCO.21.01719.
15. Rogowski P, Roach M 3rd, Schmidt-Hegemann NS, Trapp C, von Bestenbostel R, Shi R et al. Radiotherapy of oligometastatic prostate cancer: a systematic review. *Radiat Oncol.* 2021;16(1):50. https://doi.org/10.1186/s13014-021-01776-8.
16. Michielin O, van Akkooi ACJ, Ascierto PA, Dummer R, Keilholz U. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019;30(12):1884–1901. https://doi.org/10.1093/annonc/mdz411.
17. Seth R, Agarwala SS, Messersmith H, Alluri KC, Ascierto PA, Atkins MB et al. Systemic Therapy for Melanoma: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2023;41(30):4794–4820. https://doi.org/10.1200/JCO.23.01136.
18. Versluis JM, Hendriks AM, Weppler AM, Brown LJ, de Joode K, Suijkerbuijk KPM et al. The role of local therapy in the treatment of solitary melanoma progression on immune checkpoint inhibition: A multicentre retrospective analysis. *Eur J Cancer.* 2021;151:72–83. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.04.003.
19. Petersen RP, Hanish SI, Haney JC, Miller CC 3rd, Burfeind WR Jr, Tyler DS et al. Improved survival with pulmonary metastasectomy: an analysis of 1720 patients with pulmonary metastatic melanoma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;133(1):104–110. https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2006.08.065.
20. Sosman JA, Moon J, Tuthill RJ, Warneke JA, Vetto JT, Redman BG et al. A phase 2 trial of complete resection for stage IV melanoma: results of Southwest Oncology Group Clinical Trial S9430. *Cancer.* 2011;117(20):4740–4706. https://doi.org/10.1002/cncr.26111.
21. Howard JH, Thompson JF, Mozzillo N, Nieweg OE, Hoekstra HJ, Roses DF et al. Metastasectomy 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.
22. O'Neill CH, McMasters KM, Egger ME. Role of Surgery in Stage IV Melanoma. *Surg Oncol Clin N Am.* 2020;29(3):485–495. https://doi.org/10.1016/j.soc.2020.02.010.
23. Bello DM. Indications for the surgical resection of stage IV disease. *J Surg Oncol.* 2019;119(2):249–261. https://doi.org/10.1002/jso.25326.
24. Wollina U, Brzezinski P. The value of metastasectomy in stage IV cutaneous melanoma. *Wien Med Wochenschr.* 2019;169(13-14):331–338. https://doi.org/10.1007/s10354-018-0630-6.
25. Bello DM, Panageas KS, Hollmann T, Shoushtari AN, Momtaz P, Chapman PB et al. Survival Outcomes After Metastasectomy in Melanoma Patients Categorized by Response to Checkpoint Blockade. *Ann Surg Oncol.* 2020;27(4):1180–1188. https://doi.org/10.1245/s10434-019-08099-9.
26. Orlova KV, Ledin E, Zhukova NV, Orlova R, Protsenko S, Novik A et al. The role of surgery (metastasectomy) in advanced BRAF positive melanoma during modern therapy. *J Clin Oncol.* 2022;40(Suppl. 16):e21512. https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.e21512.
27. Meacci E, Nachira D, Congedo MT, Ibrahim M, Pariscenti G, Petrella F et al. Surgical Resection of Pulmonary Metastases from Melanoma in Oligometastatic Patients: Results from a Multicentric Study in the Era of Immunoncology and Targeted Therapy. *Cancers (Basel).* 2023;15(9):2462. https://doi.org/10.3390/cancers15092462.
28. Ch'ng S, Uyulmaz S, Carlino MS, Pennington TE, Shannon KF, Rtshiladze M et al. Re-defining the role of surgery in the management of patients with oligometastatic stage IV melanoma in the era of effective systemic therapies. *Eur J Cancer.* 2021;153:8–15. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.04.037.
29. Patel SP, Othus M, Chen Y, Wright GP Jr, Yost KJ, Hyngstrom JR et al. Neoadjuvant-Adjuvant or Adjuvant-Only Pembrolizumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2023;388(9):813–823. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2211437.
30. Tumeh PC, Harview CL, Yearley JH, Shintaku IP, Taylor EJ, Robert L et al. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature.* 2014;515(7528):568–571. https://doi.org/10.1038/nature13954.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. Sharma P, Allison JP. The future of immune checkpoint therapy. *Science.* 2015;348(6230):56–61. https://doi.org/10.1126/science.aaa8172.
35. Liu J, Blake SJ, Yong MC, Harjunpää H, Ngiow SF, Takeda K et al. Improved Efficacy of Neoadjuvant Compared to Adjuvant Immunotherapy to Eradicate Metastatic Disease. *Cancer Discov.* 2016;6(12):1382–1399. https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-16-0577.
36. Blank CU, Rozeman EA, Fanchi LF, Sikorska K, van de Wiel B, Kvistborg P et al. Neoadjuvant versus adjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma. *Nat Med.* 2018;24(11):1655–1661. https://doi.org/10.1038/s41591-018-0198-0.
37. Mangla A, Lee C, Mirsky MM, Wang M, Rothermel LD, Hoehn R et al. Neoadjuvant Dual Checkpoint Inhibitors vs Anti-PD1 Therapy in High-Risk Resectable Melanoma: A Pooled Analysis. *JAMA Oncol.* 2024;10(5):612–620. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2023.7333.
38. Atkins MB, Lee SJ, Chmielowski B, Tarhini AA, Cohen GI, Truong TG 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.
39. Ascierto PA, Mandalà M, Ferrucci PF, Guidoboni M, Rutkowski P, Ferraresi V et al. Sequencing of Ipilimumab Plus Nivolumab and Encorafenib Plus Binimetinib for Untreated BRAF-Mutated Metastatic Melanoma (SECOMBIT): A Randomized, Three-Arm, Open-Label Phase II Trial. *J Clin Oncol.* 2023;41(2):212–221. https://doi.org/10.1200/JCO.21.02961.
40. Amaria RN, Prieto PA, Tetzlaff MT, Reuben A, Andrews MC, Ross MI et al. Neoadjuvant plus adjuvant dabrafenib and trametinib versus standard of care in patients with high-risk, surgically resectable melanoma: a single-centre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(2):181–193. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30015-9.
41. Menzies AM, Saw RPM, Lo SN, Gonzalez M, Ch'ng S, Nieweg OE et al. Neoadjuvant dabrafenib and trametinib (D+T) for stage III melanoma: Long-term results from the NeoCombi trial. *J Clin Oncol.* 2022;40(Suppl. 16):9580. https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.9580.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Е.В. Ледин**
Концепция и дизайн исследования – **Е.В. Ледин**
Написание текста – **Е.В. Ледин, В.И. Столяров**
Сбор и обработка материала – **Е.В. Ледин, В.И. Столяров**
Обзор литературы – **Е.В. Ледин, В.И. Столяров**
Анализ материала – **Е.В. Ледин, В.И. Столяров**
Статистическая обработка – **Е.В. Ледин, В.И. Столяров**
Редактирование – **Е.В. Ледин, В.И. Столяров**
Утверждение окончательного варианта статьи – **Е.В. Ледин**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Evgeniy V. Ledin**
Study concept and design – **Evgeniy V. Ledin,**
Text development – **Evgeniy V. Ledin, Vladimir I. Stolyarov**
Collection and processing of material – **Evgeniy V. Ledin, Vladimir I. Stolyarov**
Literature review – **Evgeniy V. Ledin, Vladimir I. Stolyarov**
Material analysis – **Evgeniy V. Ledin, Vladimir I. Stolyarov**
Statistical processing – **Evgeniy V. Ledin, Vladimir I. Stolyarov**
Editing – **Evgeniy V. Ledin, Vladimir I. Stolyarov**
Approval of the final version of the article – **Evgeniy V. Ledin**

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 "Medsi 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

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-243

Оригинальная статья / Original article

Предикторы эффективности иммунохимиотерапии атезолизумабом в комбинации с этопозидом и карбоплатином у больных распространенным мелкоклеточным раком легкого

А.Е. Кузьминов[1]✉, alexkouzminov@mail.ru, **Т.Д. Барболина**[1,2], **Е.В. Реутова**[1], **Д.И. Юдин**[1], **В.В. Бредер**[1], **К.К. Лактионов**[1,3]

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

[2] Российский университет медицины (РосУниМед); 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

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

Резюме

Введение. Рак легкого остается ведущей причиной смерти среди онкологических заболеваний в мире. Впервые за последние 30 лет в рандомизированных клинических исследованиях с применением иммунохимиотерапии отмечено достоверное увеличение медианы общей выживаемости у пациентов с распространенным мелкоклеточным раком легкого. Однако не было выявлено значимых предикторов эффективности иммунохимиотерапии.

Цель. Улучшить отдаленные результаты лечения пациентов с распространенным мелкоклеточным раком легкого с помощью поиска предикторов эффективности иммунохимиотерапии.

Материалы и методы. Всего в анализ включены 35 пациентов с распространенным мелкоклеточным раком легкого, получивших в качестве 1-й линии лечения иммунохимиотерапию атезолизумабом в комбинации с этопозидом и карбоплатином, – 11 женщин и 24 мужчины. Средний возраст составил 61 год. На момент начала иммунохимиотерапии была стадия IVA у 10 пациентов, IVB – у 24 и IIIБ – у 1. Проведена ретроспективная оценка прогностического влияния на медиану выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости таких факторов, как лейкоцитоз, тромбоцитоз, уровень лактатдегидрогеназы, соотношение нейтрофилов и лимфоцитов, уровень фибриногена, группа крови.

Результаты. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 6,2 (95% ДИ 4,6–7,8) мес., медиана общей выживаемости – 16,0 (95% ДИ 9,4–22,6) мес. Отмечена тенденция к увеличению медианы выживаемости без прогрессирования, но без статистически значимых различий при лейкоцитозе, тромбоцитозе, повышенном уровне фибриногена и нормальном уровне лактатдегидрогеназы на момент начала лечения. Значимое влияние на медиану выживаемости без прогрессирования оказало соотношение количества нейтрофилов и лимфоцитов на момент начала лечения. При уровне соотношения количества нейтрофилов и лимфоцитов менее 3 происходило статистически достоверное увеличение медианы выживаемости без прогрессирования с 4,5 (95% ДИ 3,9–5,1) до 6,9 (95% ДИ 5,6–8,2) мес. Также получено достоверное уменьшение медианы выживаемости без прогрессирования у пациентов с группой крови B (III) – 5,0 (95% ДИ 3,5–6,5) против 6,2 (95% ДИ 4,7–7,7) мес. у пациентов с другой группой крови ($p = 0,047$). Достоверного влияния на общую выживаемость не оказывали такие факторы, как лейкоцитоз, тромбоцитоз, уровень фибриногена, уровень лактатдегидрогеназы и соотношение количества нейтрофилов и лимфоцитов. Группа крови B (III) значимо ухудшала продолжительность жизни пациентов: медиана общей выживаемости составила 12,1 (95% ДИ 9,3–14,9) мес. при группе крови B (III) и не была достигнута у пациентов с другой группой крови ($p = 0,017$).

Заключение. Достоверность выявленных предикторов эффективности иммунохимиотерапии у больных распространенным мелкоклеточным раком легкого должна быть подтверждена на большей выборке с применением многофакторного анализа. Продолжается набор пациентов в исследование.

Ключевые слова: мелкоклеточный рак легкого, иммунохимиотерапия, предикторы эффективности, соотношение нейтрофилов и лимфоцитов, группа крови, атезолизумаб, этопозид, карбоплатин

Для цитирования: Кузьминов АЕ, Барболина ТД, Реутова ЕВ, Юдин ДИ, Бредер ВВ, Лактионов КК. Предикторы эффективности иммунохимиотерапии атезолизумабом в комбинации с этопозидом и карбоплатином у больных распространенным мелкоклеточным раком легкого. *Медицинский совет*. 2024;18(10):28–35. https://doi.org/10.21518/ms2024-243.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

© Кузьминов АЕ, Барболина ТД, Реутова ЕВ, Юдин ДИ, Бредер ВВ, Лактионов КК, 2024

Predictors of the immunochemotherapy effectiveness of atezolizumab in combination with etoposide and carboplatin in patients with advanced small cell lung cancer

Alexander E. Kuzminov[1]✉, alexkouzminov@mail.ru, **Tatyana D. Barbolina**[1,2], **Elena V. Reutova**[1], **Denis I. Yudin**[1], **Valeriy V. Breder**[1], **Konstantin K. Laktionov**[1,3]

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

[2] Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

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

Abstract

Introduction. Lung cancer remains the leading cause of cancer-related deaths worldwide. For the first time in 30 years, the randomized clinical studies employing immunochemotherapy showed a significant increase in median overall survival for patients with advanced small cell lung cancer. However, no significant predictors of the immunochemotherapy effectiveness were identified.

Aim. To improve long-term outcomes of treatment of patients with advanced small cell lung cancer through search for predictors of the immunochemotherapy effectiveness.

Materials and methods. A total of 35 patients (11 women and 24 men) with advanced small cell lung cancer who received immunochemotherapy with atezolizumab combined with etoposide and carboplatin as first-line treatment were included in the analysis. The average age for patients was 61 years. At the immunochemotherapy baseline, 10 patients had stage IVA disease, 24 patients had stage IVB disease, and one patient had stage IIIB disease. We retrospectively assessed the prognostic impact on the median progression-free survival and overall survival of such factors as leukocytosis, thrombocytosis, lactate dehydrogenase level, neutrophil to lymphocyte ratio, fibrinogen level, blood type.

Results. Median progression-free survival was 6.2 (95% CI 4.6–7.8) months, median overall survival was 16.0 (95% CI 9.4–22.6) months. There was an increasing trend in median progression-free survival, but without statistically significant differences in leukocytosis, thrombocytosis, elevated fibrinogen levels and normal lactate dehydrogenase levels at the beginning of therapy. The neutrophil to lymphocyte ratio at the beginning of therapy had a significant impact on median progression-free survival. There was a statistically significant increase in median progression-free survival from 4.5 (95% CI 3.9–5.1) to 6.9 (95% CI 5.6–8.2) months when the neutrophil to lymphocyte ratio was < 3. A significant decrease in median progression-free survival – 5.0 (95% CI 3.5–6.5) months was also observed in patients with blood group B (III) vs 6.2 (95% CI 4.7–7.7) months for patients with a different blood group (p = 0.047). Factors such as leukocytosis, thrombocytosis, fibrinogen level, lactate dehydrogenase level and neutrophil to lymphocyte ratio did not have a significant impact on overall survival. Patients with blood type B (III) showed significantly worse survival: median overall survival was 12.1 (95% CI 9.3–14.9) months in blood group B (III) and was not achieved in patients with other blood groups (p = 0.017).

Conclusion. The significance of the identified predictors of the immunochemotherapy effectiveness in patients with advanced small cell lung cancer should be confirmed with the larger sampling size using a multivariate analysis. The study continues a recruitment of patients.

Keywords: small cell lung cancer, immunochemotherapy, predictors of effectiveness, neutrophil to lymphocyte ratio, blood type, atezolizumab, etoposide, carboplatin

For citation: Kuzminov AE, Barbolina TD, Reutova EV, Yudin DI, Breder VV, Laktionov KK. Predictors of the immunochemotherapy effectiveness of atezolizumab in combination with etoposide and carboplatin in patients with advanced small cell lung cancer. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(10):28–35. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-243.

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

ВВЕДЕНИЕ

Рак легкого остается ведущей причиной смерти среди онкологических заболеваний в мире [1]. Мелкоклеточный рак составляет 10–20% от всех гистологических форм рака легкого, 5-летняя выживаемость составляет всего 7% [2]. Мелкоклеточный рак легкого (МРЛ) характеризуется высоким индексом пролиферации, быстрым временем удвоения и склонностью к метастазированию, что делает его прогностически крайне неблагоприятным, несмотря на активное лечение.

На протяжении 30 лет, несмотря на появление различных инновационных препаратов, включавших цитостатики и таргетные препараты, золотым стандартом лечения распространенного МРЛ оставалась комбинация этопозида с препаратами платины (цисплатин или карбоплатин). Несмотря на высокую эффективность комбинации этопозида с препаратами платины, при МРЛ быстро развивается резистентность, а эффективность последующих линий терапии крайне низкая. С началом внедрения в онкологию иммунотерапии появилась обоснованная надежда на улучшение результатов лечения больных МРЛ. Это основывалось на прямой связи МРЛ с курением [3] и, как следствие, на высокой мутационной нагрузке в опухоли и повышенной антигенпрезентации [4]. Более того, для МРЛ характерно развитие аутоиммунных паранеопластических синдромов, таких как синдром Ламберта – Итона, сенсорная нейропатия, лимбический энцефалит и синдром

неадекватной секреции антидиуретического гормона, что говорит об иммуногенной природе МРЛ [5, 6]. Но первые исследования по монотерапии иммуноонкологическими препаратами показывали лишь умеренную эффективность при распространенном МРЛ у предлеченных пациентов, и не было выявлено значимых предикторов эффективности [7–10]. Тем не менее на сегодняшний день есть два крупных рандомизированных исследования, показавших достоверную эффективность ингибиторов контрольных точек иммунитета в комбинации с химиотерапией при распространенном МРЛ, – IMpower133 (атезолизумаб в комбинации с этопозидом и карбоплатином) и CASPIAN (дурвалумаб в комбинации с этопозидом и цисплатином/карбоплатином), что в корне изменило парадигму лечения распространенного МРЛ.

В исследовании IMpower133 оценивалась безопасность и эффективность добавления атезолизумаба к этопозиду и карбоплатину в сравнении с плацебо + этопозид + карбоплатин у больных распространенным МРЛ, ранее не получавших лечение. В этом исследовании отмечено увеличение частоты объективного эффекта в группе иммунохимиотерапии до 64,4% в сравнении с 60,2 % в группе плацебо [11]. В течение периода наблюдения 22,9 мес. медиана общей выживаемости (ОВ) в группе атезолизумаба + этопозида + карбоплатина составила 12,3 мес. по сравнению с 10,3 мес. в группе этопозида + карбоплатина (относительный риск (ОР) 0,76; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,60–0,95, *P* = 0,0154). Через 18 мес. 34% пациентов в группе комбинированной терапии с атезолизумабом оставались живы по сравнению с 21% в группе химиотерапии. Побочные эффекты были, как правило, гематологические, и добавление к химиотерапии атезолизумаба не ухудшало качества жизни пациентов. На основании результатов исследования IMpower133 комбинация этопозида + карбоплатина + атезолизумаба 18 марта 2019 г. была одобрена FDA (U.S. Food and Drug Administration) в качестве стандарта 1-й линии распространенного МРЛ. Позднее эта схема была одобрена и в Российской Федерации.

В 2023 г. на конгрессе WCLC (World Conference on Lung Cancer) были доложены результаты продолженного дополнительного однорукавного мультицентрового исследования IMbrella A, в которое были включены 18 пациентов, получавших лечение атезолизумабом в комбинации с химиотерапией в исследовании IMpower133. Эти пациенты были переведены под наблюдение в исследование IMbrella A в период с декабря 2019 по июль 2020 г. Анализ данных пациентов, включенных в IMbrella A, не является анализом данных всех живущих пациентов на момент окончания исследования IMpower 133 (8 из 26 пациентов, живущих на момент окончания исследования IMpower 133, не были включены в исследование IMbrella A, данные этих пациентов подверглись цензурированию). Исследование IMbrella A впервые продемонстрировало данные 5-летней ОВ у пациентов, получавших иммунотерапию в комбинации с химиотерапией в качестве 1-й линии лечения МРЛ. При медиане наблюдения 59,4 (0,0–72,6) мес. 5-летняя ОВ у пациентов, получавших атезолизумаб в комбинации с химиотерапией этопозидом + карбоплатином, составила 12%, что является впечатляющим результатом, так как при применении только химиотерапии 5-летняя ОВ не превышает 3% [12]. В исследовании IMpower 133, по результатам которого было одобрено добавление атезолизумаба к стандартной химиотерапии этопозидом + карбоплатином при распространенном МРЛ, иммунохимиотерапия имела преимущество во всех подгруппах пациентов независимо от уровня экспрессии PD-L1 (programmed death-ligand 1) на иммунных и опухолевых клетках и уровня мутационной нагрузки (TMB – tumor mutational burden) [13]. Примечательно, что предиктивная роль PD-L1 прослеживалась только в исследованиях эффективности пембролизумаба при распространенном МРЛ, прогрессирующем на стандартной химиотерапии. PD-L1-экспрессия в МРЛ преимущественно выявляется на клетках стромы и инфильтрирующих опухоль иммунных, а не опухолевых клетках. Так, в исследование KEYNOTE-028 включались больные рефрактерным распространенным МРЛ только с позитивной экспрессией PD-L1 на опухолевых или иммунных клетках (1% и более), и позитивными оказались опухоли у 31,7% пациентов [7]. Объективный эффект на фоне терапии пембролизумабом составил 33%.

В исследовании KEYNOTE-158 оценивалась эффективность пембролизумаба у ранее получавших стандартную химиотерапию больных МРЛ в зависимости от положительного статуса PD-L1, который оценивался по коэффициенту CPS (Combined Positive Score). Это отношение количества позитивных по экспрессии PD-L1 опухолевых и иммунных клеток к общему количеству жизнеспособных опухолевых клеток. При CPS ⩾ 1 опухоль считалась положительной по экспрессии PD-L1. В таком случае объективный эффект составил 35,7% против 6% при негативном статусе, а медиана продолжительности жизни составила 14,6 и 7,7 мес. соответственно [8].

В исследовании III фазы CASPIAN оценивалась безопасность и эффективность комбинации дурвалумаба (PD-L1-ингибитор) с этопозидом и цисплатином/карбоплатином и комбинации дурвалумаба и тремелимумаба (CTLA-4-ингибитор (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4)) с этопозидом и цисплатином/карбоплатином у больных распространенным МРЛ в сравнении со стандартной химиотерапией (этопозид + цисплатин/карбоплатин). Достоверные различия в медиане ОВ с группой контроля были достигнуты только для комбинации дурвалумаба + этопозида + цисплатина/карбоплатина. При медиане наблюдения в 39,4 мес. медиана ОВ в группе иммунохимиотерапии составила 12,9 мес., а в группе химиотерапии – 10,5 мес. (ОР 0,71, p = 0,0003); 3-летняя ОВ составила 17,6% в группе иммунохимиотерапии и 5,8% – в группе химиотерапии, что является очень значимым показателем для столь прогностически неблагоприятной формы рака легкого [14–16]. В исследовании CASPIAN также не отмечено различий в непосредственной эффективности и отдаленных результатах в зависимости от уровня экспрессии PD-L1 и TMB. Таким образом, крайне необходим поиск предикторов эффективности как химио-, так и иммунотерапии МРЛ.

Секвенирование всего генома и профилирование транскриптома расширили наше понимание биологии МРЛ, были выявлены характерные для МРЛ генетические нарушения. Наиболее частыми проявлениями генотипа МРЛ является утрата функции генов ретинобластомы (*RB1*) и *TP53*. Реже встречается амплификация *MYC*, инактивирующие мутации *PTEN*, активирующие мутации *PI3K*, амплификация *FGFR1*. Характерными являются мутации в генах реакции на повреждение ДНК, таких как *CHK1*, *ATR*, *ATM*, *AURK* и *WEE1* [17, 18]. Однако генетическое профилирование МРЛ не позволило выявить значимую терапевтическую мишень.

Недавно при анализе транскриптома МРЛ удалось выявить подтипы МРЛ на основе экспрессии транскрипционных факторов, влияющих на дифференцировку клеток МРЛ, эти ключевые факторы транскрипции – ASCL1, NEUROD1, POU2F3 и YAP1. Таким образом, были сформированы следующие подтипы МРЛ: МРЛ-A, МРЛ-N, МРЛ-P и МРЛ-Y соответственно. Впоследствии оказалось, что фактор транскрипции *YAP1* экспрессируется и в других подтипах МРЛ. В то же время был выявлен еще один иммунозависимый подтип – МРЛ-I. Эти подкатегории были разделены на две группы с нейроэндокринной дифференцировкой (МРЛ-A, МРЛ-N) и без нее (МРЛ-P, МРЛС-I). В каждой подкатегории были отмечены отличительные особенности и возможные терапевтические мишени (*таблица*) [19, 20].

Было обнаружено, что МРЛ-A, характеризующийся высокой экспрессией ASCL1, также обладает выраженной экспрессией дельта-подобного лиганда-3 (DLL3). Кроме того, белок Schlafen 11 (SLFN11), который, как недавно было обнаружено, является многообещающим предиктором чувствительности к повреждающей ДНК химиотерапии [21], избирательно экспрессируется при подтипе МРЛ-A. Это делает данный подтип потенциально более чувствительным к ингибированию DLL3, а также чувствительным к терапии препаратами платины, ингибиторам топоизомеразы 1 и 2 (этопозид, иринотекан, топотекан) и ингибиторам синтеза ДНК (например, гемцитабин).

● ***Таблица.*** Молекулярные подтипы мелкоклеточного рака легкого и возможные терапевтические мишени
● ***Table.*** Molecular subtypes of small cell lung cancer and possible therapeutic targets

Подтип	Экспрессия транскрипционных факторов	Возможная терапия
МРЛ-A	Высокая экспрессия ASCL1, DLL3 и SLFN11	Ингибиторы DLL3 Химиотерапия на основе платины Ингибиторы PARP Ингибиторы BCL-2
МРЛ-N	Высокая экспрессия NEUROD1 Высокая экспрессия SSTR2	Аналоги соматостатина Ингибиторы Aurora Kinase
МРЛ-P	Высокая экспрессия POU2F3	Ингибиторы PARP Антиметаболиты
МРЛ-I	Высокая экспрессия EMT + BTK (высокая антигенпрезентация + инфильтрация иммунными клетками)	Ибрутиниб Ингибиторы контрольных точек иммунитета

Также экспрессия SLFN11 предполагает чувствительность к ингибиторам PARP. Подтип МРЛ-N характеризуется высокой экспрессией NEUROD1. Вариант МРЛ-N часто выявляется при рецидивирующем химиорезистентном МРЛ [22]. Примечательно, что у фенотипа МРЛ-N есть склонность к эпителиально-мезенхимальной трансформации (как известно, способствующей отдаленному метастазированию) и аксоногенезу, что, в свою очередь, благоприятствует метастазированию в центральную нервную систему [23]. Также в этом фенотипе выражена экспрессия рецептора соматостатина 2-го типа (SSTR2), что является возможной терапевтической мишенью аналогами соматостатина. Кроме того, было отмечено, что опухоли МРЛ-N, вероятно, обладают повышенной чувствительностью к ингибиторам киназы Aurora. Подтип МРЛ-P, на долю которого приходится 7% случаев МРЛ [24], характеризуется экспрессией фактора POU2F3, а также отсутствием экспрессии DLL3. Было обнаружено, что он чувствителен к ингибирам PARP и антиметаболитам. Наконец, в подтипе МРЛ-I, или так называемом воспаленном подтипе МРЛ со слабовыраженной нейроэндокринной дифференцировкой, отсутствует экспрессия транскрипционных факторов ASCL1, NEUROD1 и POU2F3. Для него характерна эпителиально-мезенхимальная трансформация и повышенная инфильтрация иммунными клетками, выраженная антигенпрезентация и активация гамма-интерферона, что предполагает эффективность ингибиторов контрольных точек иммунитета. Клетки МРЛ-I экспрессируют тирозинкиназу Брутона (BTK). Таким образом, вероятна их чувствительность к ингибиторам BTK, таким как ибрутиниб [19].

В отсутствие значимых предикторов ответа на иммунотерапию идентификация подтипа МРЛ-I поможет спрогнозировать эффективность иммунотерапии [25]. Так, в исследовании IMpower133 эффективность ответа на атезолизумаб была оценена в зависимости от рассмотренных подтипов МРЛ. И действительно, оказалось, что наибольший прирост выживаемости отмечен у пациентов с подтипом МРЛ-I. Медиана ОВ при подтипе МРЛ-I в группах атезолизумаба и плацебо составила 18 и 10 мес. соответственно (отношение шансов 0,566; 95% ДИ 0,321–0,998). При других подтипах медиана ОВ составила 9,6 мес. против 6 мес. (при подтипе МРЛ-P), 10,9 мес. против 10,6 мес. (при подтипе МРЛ-A) и 10,6 мес. против 9,4 мес. (при подтипе МРЛ-N) соответственно.

Также нельзя не упомянуть о прогностическом индексе ответа на иммунотерапию у больных не-МРЛ (LIPI – Lung Immune Prognostic Index). Как известно, у пациентов с уровнем лактатдегидрогеназы (ЛДГ) выше нормы и отношением нейтрофилов к лимфоцитам более 3 повышена резистентность к ингибиторам контрольных точек иммунитета [26], хотя однозначных данных, подтверждающих достоверность этого индекса, на сегодняшний день все-таки нет. Так, в объединенном анализе данных различных рандомизированных исследований была подтверждена прогностическая ценность этого индекса как для иммуно-, так и для химио- и таргетной терапии [27]. Прогностическая ценность этого индекса была оценена и у больных МРЛ.

Имеющиеся на сегодняшний день исследования подтверждают прогностическую ценность этого индекса в отношении как химио-, так и иммунотерапии [28–31].

Цель – улучшить отдаленные результаты лечения пациентов с распространенным МРЛ с помощью поиска предикторов эффективности иммунохимиотерапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В отделении противоопухолевой лекарственной терапии №3 Национального медицинского исследовательского центра (НМИЦ) онкологии имени Н.Н. Блохина была оценена эффективность и переносимость иммунохимиотерапии атезолизумабом в комбинации с этопозидом и карбоплатином у больных распространенным МРЛ в качестве 1-й линии терапии. Всего в анализ были включены 35 пациентов – 11 женщин и 24 мужчины. Средний возраст составил 61 (43–81) год. Стадия на момент начала иммунохимиотерапии была IVA у 10 пациентов, IVB – у 24 и IIIБ – у 1. Получили иммунохимиотерапию 33 пациента в качестве 1-й линии лечения, а 2 – как 2-ю линию при прогрессировании после ранее проведенной химиолучевой терапии по поводу локализованного процесса. У 7 пациентов был периферический рак, у 1 – медиастинальная форма и у 21 – центральный рак легкого.

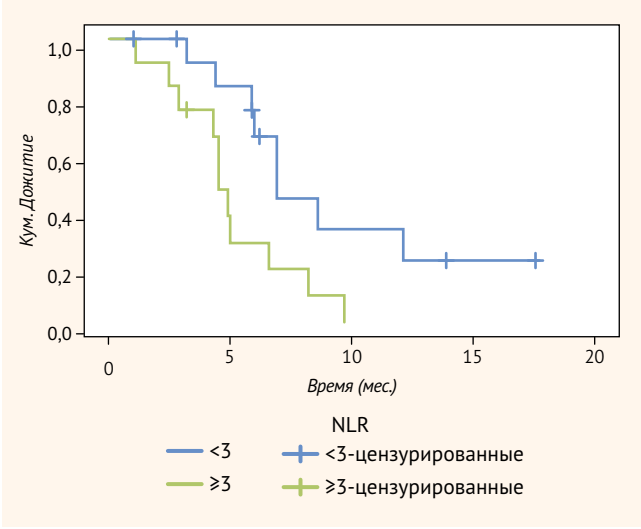
РЕЗУЛЬТАТЫ

Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 6,2 (95% ДИ 4,6–7,8), медиана ОВ – 16,0 (95% ДИ 9,4–22,6) мес. Была проведена попытка выявления предикторов эффекта иммунохимиотерапии в отношении ВБП и ОВ. Отмечена тенденция к увеличению медианы ВБП, но без статистически значимых различий при лейкоцитозе, тромбоцитозе, повышенном уровне фибриногена и нормальном уровне ЛДГ на момент начала лечения. Значимого влияния на увеличение медианы ВБП при проведении иммунохимиотерапии не оказывала степень распространенности опухоли по показателям T, N и M. Крайне интересной оказалась оценка влияния соотношения количества нейтрофилов и лимфоцитов на ВБП: при уровне менее 3 происходило статистически достоверное увеличение медианы ВБП с 4,5 (95% ДИ 3,9–5,1) до 6,9 (95% ДИ 5,6–8,2) мес. (*рис. 1*).

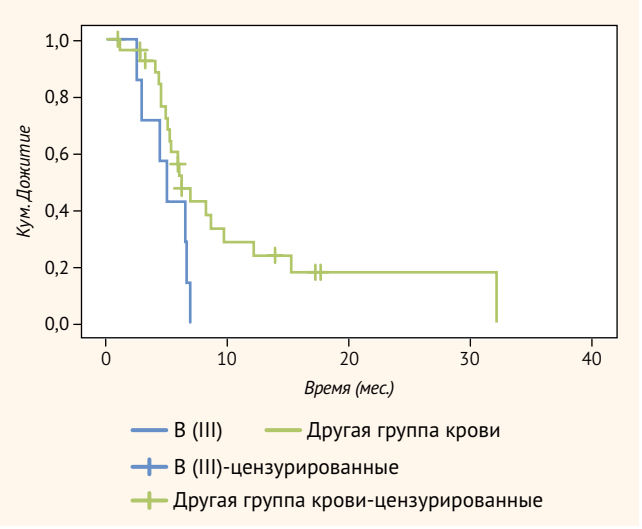
Нами проведена оценка соотношения количества нейтрофилов и лимфоцитов на химиотерапию у 31 пациента контрольной группы, получивших по поводу распространенного МРЛ только химиотерапию по схеме «этопозид + карбоплатин». Медиана ВБП составила 5,4 (95% ДИ 3,9–6,9) мес. у пациентов с уровнем соотношения количества нейтрофилов и лимфоцитов менее 3 и 5,2 (95% ДИ 4,1–6,3) мес. – у пациентов с уровнем соотношения количества нейтрофилов и лимфоцитов более 3, т. е. практически не различалась. Также получено достоверное уменьшение медианы ВБП при проведении иммунохимиотерапии пациентам с группой крови B (III) – 5,0 (95% ДИ 3,5–6,5) мес. против 6,2 (95% ДИ 4,7–7,7) мес. у пациентов с другой группой крови (p = 0,047) (*рис. 2*).

Достоверного влияния на ОВ не оказывали такие факторы, как лейкоцитоз и тромбоцитоз. В то же время отмечена тенденция к увеличению медианы ОВ при уровне фибриногена выше нормы, нормальном уровне ЛДГ и соотношении количества нейтрофилов и лимфоцитов менее 3. Достоверность не была получена, вероятно, за счет малого количества пациентов и в результате того, что медиана ОВ еще не достигнута. А вот группа крови B (III) значимо ухудшала продолжительность жизни пациентов: медиана ОВ составила 12,1 мес. (95% ДИ 9,3–14,9) при группе крови B (III) и не была достигнута у пациентов с другой группой крови (p = 0,017) (*рис. 3*).

● ***Рисунок 1.*** Выживаемость без прогрессирования у больных распространенным мелкоклеточным раком легкого при соотношении нейтрофилов и лимфоцитов менее и более 3
● ***Figure 1.*** Progression-free survival in patients with advanced small cell lung cancer in neutrophil to lymphocyte ratio of less and more than 3

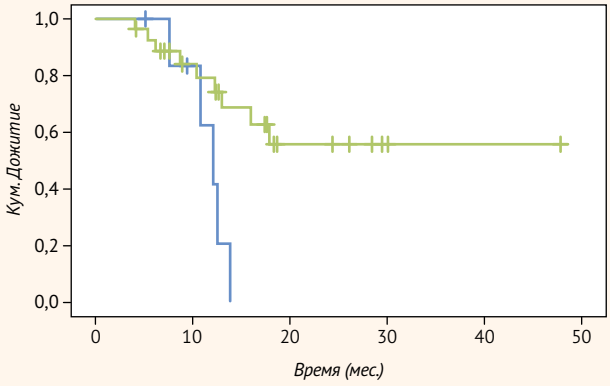


● ***Рисунок 2.*** Выживаемость без прогрессирования у больных распространенным мелкоклеточным раком легкого при группе крови B (III) и других группах
● ***Figure 2.*** Progression-free survival in patients with advanced small cell lung cancer who have blood type B (III) and other blood groups



● ***Рисунок 3.*** Общая выживаемость у больных распространенным мелкоклеточным раком легкого при группе крови B (III) и других группах

● ***Figure 3.*** Overall survival in patients with advanced small cell lung cancer who have blood type B (III) and other blood groups



ОБСУЖДЕНИЕ

Известные предикторы эффективности иммунотерапии при различных солидных опухолях, такие как уровень экспрессии PD-L1 (как TPS – tumor proportion score, так и CPS) и TMB, не показали достоверного влияния при распространенном МРЛ. В то же время в регистрационных клинических исследованиях не оценивались другие известные прогностические факторы, такие как тромбоцитоз, лейкоцитоз, гиперфибриногенемия, анемия, гипонатриемия и т. п. В нашем ретроспективном исследовании была предпринята попытка выявления предикторов эффективности иммунотерапии при распространенном МРЛ, не включавших уровень экспрессии PD-L1 и TMB. Индекс LIPI изначально был разработан как предиктор эффекта иммуно-, а не химиотерапии при не-МРЛ. Однако при дальнейшем его изучении появились противоречивые данные о его прогностической роли как при иммуно-, так и при таргетной и химиотерапии. Что касается МРЛ, то в недавно опубликованных работах индекс LIPI имел прогностическое значение как при распространенной, так и при локализованной форме при применении как иммуно-, так и химиотерапии. Что касается оценки индекса LIPI в группе проанализированных нами больных распространенным МРЛ, то достоверное влияние на увеличение медианы ВБП оказывал фактор отношения нейтрофилов к лимфоцитам менее 3, а уровень ЛДГ не показал достоверного влияния, что, возможно, связано с недостаточным размером выборки, так как ЛДГ был оценен не у всех пациентов. Интересно, что уровень отношения нейтрофилов к лимфоцитам среди пациентов, проходивших лечение в НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина, являлся предиктором эффективности в отношении иммунохимиотерапии, но не химиотерапии, что подтверждено представленными выше данными. При подтверждении значимого влияния этого фактора на большей выборке в дальнейшем это может послужить важным критерием отбора пациентов на проведение иммунохимиотерапии в условиях ограниченного доступа к дорогостоящим препаратам.

Недавно стали появляться данные о влиянии группы крови как на переносимость, так и на эффективность иммунотерапии [32, 33]. В проанализированной нами группе пациентов группа крови B (III) явилась единственным прогностическим фактором, оказавшим достоверное влияние в отношении медианы как ВБП, так и ОВ у пациентов, получивших иммунохимиотерапию. Для более достоверной оценки предиктивной роли указанных показателей необходим многофакторный анализ, который может быть проведен в дальнейшем на большей выборке.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день значимых предикторов эффективности иммунохимиотерапии у больных МРЛ не выявлено. Для более достоверной оценки влияния на эффективность иммунохимиотерапии выявленных прогностических факторов требуется дальнейший набор пациентов. В условиях ограниченного доступа к дорогостоящим иммунопрепаратам селекция пациентов с прогнозируемой эффективностью лечения становится очень актуальной.

Поступила / Received 11.03.2024
Поступила после рецензирования / Revised 09.04.2024
Принята в печать / Accepted 24.05.2024

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. Huber RM, Tufman A. Update on small cell lung cancer management. *Breathe.* 2012;8(4):314–330. https://doi.org/10.1183/20734735.013211.
3. Khuder SA. Effect of cigarette smoking on major histological types of lung cancer: a meta-analysis. *Lung Cancer.* 2001;31(2-3):139–148. https://doi.org/10.1016/s0169-5002(00)00181-1.
4. Wang X, Ricciuti B, Nguyen T, Li X, Rabin MS, Awad MM et al. Association between Smoking History and Tumor Mutation Burden in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Res.* 2021;81(9):2566–2573. https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-20-3991.
5. Kim KB, Dunn CT, Park KS. Recent progress in mapping the emerging landscape of the small-cell lung cancer genome. *Exp Mol Med.* 2019;51(12):1–13. https://doi.org/10.1038/s12276-019-0349-5.
6. Soomro Z, Youssef M, Yust-Katz S, Jalali A, Patel AJ, Mandel J. Paraneoplastic syndromes in small cell lung cancer. *J Thorac Dis.* 2020;12(10):6253–6263. https://doi.org/10.21037/jtd.2020.03.88.
7. Ott PA, Elez E, Hiret S, Kim DW, Morosky A, Saraf S et al. Pembrolizumab in Patients With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: Results From the Phase Ib KEYNOTE-028 Study. *J Clin Oncol.* 2017;35(34):3823–3829. https://doi.org/10.1200/JCO.2017.72.5069.
8. Chung HC, Lopez-Martin JA., Kao SCH, Miller WH, Ros W, Gao B et al. Phase 2 study of pembrolizumab in advanced small-cell lung cancer (SCLC): KEYNOTE-158. *J Clin Oncol.* 2018;36(15 Suppl.):8506–8506. https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.8506.
9. Chung HC, Piha-Paul SA, Lopez-Martin J, Schellens JHM, Kao S, Miller WH Jr et al. Pembrolizumab After Two or More Lines of Previous Therapy in Patients With Recurrent or Metastatic SCLC: Results From the KEYNOTE-028 and KEYNOTE-158 Studies. *J Thorac Oncol.* 2020;15(4):618–627. https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.12.109.

10. Antonia SJ, López-Martin JA, Bendell J, Ott PA, Taylor M, Eder JP et al. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(7):883–895. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30098-5.
11. Horn L, Mansfield AS, Szczęsna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(23):2220–2229. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809064.
12. Liu SV, Dziadziuszko R, Sugawara S, Kao S, Hochmair M, Huemeret F et a al. OA01.04 Five-Year Survival in Patients with ES-SCLC Treated with Atezolizumab in IMpower133: Imbrella a Extension Study Results. *J Thorac Oncol.* 2023;18(11 Suppl.):S44–S45. https://doi.org/10.1016/j.jtho.2023.09.025.
13. Liu SV, Reck M, Mansfield AS, Mok T, Scherpereel A, Reinmuth N et al. Updated Overall Survival and PD-L1 Subgroup Analysis of Patients With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer Treated With Atezolizumab, Carboplatin, and Etoposide (IMpower133). *J Clin Oncol.* 2021;39(6):619–630. https://doi.org/10.1200/JCO.20.01055.
14. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D et al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2019;394(10212):1929–1939. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32222-6.
15. Goldman JW, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D et al. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide alone in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): updated results from a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(1):51–65. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30539-8.
16. Paz-Ares L, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, Statsenko G et al. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer: 3-year overall survival update from CASPIAN. *ESMO Open.* 2022;7(2):100408. https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100408.
17. George J, Lim JS, Jang SJ, Cun Y, Ozretić L, Kong G et al. Comprehensive genomic profiles of small cell lung cancer. *Nature.* 2015;524(7563):47–53. https://doi.org/10.1038/nature14664.
18. Sivakumar S, Moore JA, Montesion M, Sharaf R, Lin DI, Colón CI et al. Integrative Analysis of a Large Real-World Cohort of Small Cell Lung Cancer Identifies Distinct Genetic Subtypes and Insights into Histologic Transformation. *Cancer Discov.* 2023;13(7):1572–1591. https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-22-0620.
19. Gay CM, Stewart CA, Park EM, Diao L, Groves SM, Heeke S et al. Patterns of transcription factor programs and immune pathway activation define four major subtypes of SCLC with distinct therapeutic vulnerabilities. *Cancer Cell.* 2021;39(3):346–360.e7. https://doi.org/10.1016/j.ccell.2020.12.014.
20. Frese KK, Simpson KL, Dive C. Small cell lung cancer enters the era of precision medicine. *Cancer Cell.* 2021;39(3):297–299. https://doi.org/10.1016/j.ccell.2021.02.002.
21. Coleman N, Zhang B, Byers LA, Yap TA. The role of Schlafen 11 (SLFN11) as a predictive biomarker for targeting the DNA damage response. *Br J Cancer.* 2021;124(5):857–859. https://doi.org/10.1038/s41416-020-01202-y.
22. Rudin CM, Poirier JT, Byers LA, Dive C, Dowlati A, George J et al. Molecular subtypes of small cell lung cancer: a synthesis of human and mouse model data. *Nat Rev Cancer.* 2019;19(5):289–297. https://doi.org/10.1038/s41568-019-0133-9.
23. Chan JM, Quintanal-Villalonga Á, Gao VR, Xie Y, Allaj V, Chaudhary O et al. Signatures of plasticity, metastasis, and immunosuppression in an atlas of human small cell lung cancer. *Cancer Cell.* 2021;39(11):1479–1496.e18. https://doi.org/10.1016/j.ccell.2021.09.008.
24. Baine MK, Hsieh MS, Lai WV, Egger JV, Jungbluth AA, Daneshbod Y et al. SCLC Subtypes Defined by ASCL1, NEUROD1, POU2F3, and YAP1: A Comprehensive Immunohistochemical and Histopathologic Characterization. *J Thorac Oncol.* 2020;15(12):1823–1835. https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.09.009.
25. Schwendenwein A, Megyesfalvi Z, Barany N, Valko Z, Bugyik E, Lang C et al. Molecular profiles of small cell lung cancer subtypes: therapeutic implications. *Mol Ther Oncolytics.* 2021;20:470–483. https://doi.org/10.1016/j.omto.2021.02.004.
26. Mezquita L, Auclin E, Charrier M, Ferrara R, Remon Masip J, Planchard D et al. The Lung Immune Prognostic Index (LIPI), a predictive score for immune checkpoint inhibitors in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. *Ann Oncol.* 2017;28(Suppl. 5):V473. https://doi.org/10.1093/annonc/mdx380.029.
27. Kazandjian D, Gong Y, Keegan P, Pazdur R, Blumenthal GM. Prognostic Value of the Lung Immune Prognostic Index for Patients Treated for Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol.* 2019;5(10):1481–1485. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.1747.
28. Sonehara K, Tateishi K, Komatsu M, Yamamoto H, Hanaoka M. Lung immune prognostic index as a prognostic factor in patients with small cell lung cancer. *Thorac Cancer.* 2020;11(6):1578–1586. https://doi.org/10.1111/1759-7714.13432.
29. Qi W, Zhao S, Chen J. Prognostic role of pretreatment lung immune prognostic index in extensive-stage small-cell lung cancer treated with platinum plus etoposide chemotherapy. *Cancer Biomark.* 2021;31(2):177–185. https://doi.org/10.3233/CBM-201502.
30. Li L, Pi C, Yan X, Lu J, Yang X, Wang C et al. Prognostic Value of the Pretreatment Lung Immune Prognostic Index in Advanced Small Cell Lung Cancer Patients Treated With First-Line PD-1/PD-L1 Inhibitors Plus Chemotherapy. *Front Oncol.* 2021;11:697865. https://doi.org/10.3389/fonc.2021.697865.
31. Schnöller L, Käsmann L, Taugner J, Abdo R, Eze C, Manapov F. Prognostic Role of Lung Immune Scores for Prediction of Survival in Limited-stage Small Cell Lung Cancer. *In Vivo.* 2021;35(2):929–935. https://doi.org/10.21873/invivo.12333.
32. Chen R, Hakimi K, Zhang X, Messer K, Patel SP. Patient Blood Type Is Associated With Response to Immune Checkpoint Blockade in Metastatic Cancer. *Oncologist.* 2022;27(9):e739–e747. https://doi.org/10.1093/oncolo/oyac128.
33. Batra A, Singh R, Schuetz SR, Gandler H, Devine D, Barker J et al. Retrospective analysis on association of ABO blood type and immune checkpoint inhibitor response. *J Clin Oncol.* 2023;41(16 Suppl.):2596–2596. https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.2596.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **А.Е. Кузьминов, К.К. Лактионов, В.В. Бредер**
Концепция и дизайн исследования – **А.Е. Кузьминов, К.К. Лактионов, В.В. Бредер, Е.В. Реутова, Д.И. Юдин**
Написание текста – **А.Е. Кузьминов**
Сбор и обработка материала – **А.Е. Кузьминов, Т.Д. Барболина**
Обзор литературы – **А.Е. Кузьминов**
Анализ материала – **А.Е. Кузьминов**
Статистическая обработка – **А.Е. Кузьминов**
Редактирование – **А.Е. Кузьминов, Т.Д. Барболина, Е.В. Реутова, Д.И. Юдин**
Утверждение окончательного варианта статьи – **А.Е. Кузьминов, К.К. Лактионов, В.В. Бредер**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Alexander E. Kuzminov, Konstantin K. Laktionov, Valeriy V. Breder**
Study concept and design – **Alexander E. Kuzminov, Konstantin K. Laktionov, Valeriy V. Breder, Elena V. Reutova, Denis I. Yudin**
Text development – **Alexander E. Kuzminov**
Collection and processing of material – **Alexander E. Kuzminov, Tatyana D. Barbolina**
Literature review – **Alexander E. Kuzminov**
Material analysis – **Alexander E. Kuzminov**
Statistical processing – **Alexander E. Kuzminov**
Editing – **Alexander E. Kuzminov, Tatyana D. Barbolina, Elena V. Reutova, Denis I. Yudin**
Approval of the final version of the article – **Alexander E. Kuzminov, Konstantin K. Laktionov, Valeriy V. Breder**

Информация об авторах:

Кузьминов Александр Евгеньевич, к.м.н., научный сотрудник отделения противоопухолевой лекарственной терапии №3 отдела лекарственного лечения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; https://orcid.org/0000-0002-1357-0956; alexkouzminov@mail.ru

Барболина Татьяна Дмитриевна, к.м.н., врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №3 отдела лекарственного лечения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; ассистент кафедры онкологии факультета постдипломного дополнительного образования, Российский университет медицины (РосУниМед); 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; https://orcid.org/0000-0002-4548-1026; katan4ik@list.ru

Реутова Елена Валерьевна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения противоопухолевой лекарственной терапии №3 отдела лекарственного лечения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; https://orcid.org/0000-0002-2154-3376; ereutova@rambler.ru

Юдин Денис Иванович, к.м.н., старший научный сотрудник отделения противоопухолевой лекарственной терапии №3 отдела лекарственного лечения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; https://orcid.org/0000-0002-0620-2696; yudinden@mail.ru

Бредер Валерий Владимирович, д.м.н., заведующий лекарственным отделом, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; https://orcid.org/0000-0002-6244-4294; vbreder@yandex.ru

Лактионов Константин Константинович, д.м.н., заместитель директора, заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии №3 отдела лекарственного лечения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; профессор, профессор кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; https://orcid.org/0000-0003-4469-502X; lkoskos@mail.ru

Information about the authors:

Alexander E. Kuzminov, Cand. Sci. (Med.), Researcher of Cancer Drug Therapy Department No. 3, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; https://orcid.org/0000-0002-1357-0956; alexkouzminov@mail.ru

Tatyana D. Barbolina, Candidate of Medical Sciences, Oncologist of Cancer Drug Therapy Department No. 3, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; Assistant of the Oncology Department, Faculty of Postgraduate Additional Education, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; https://orcid.org/0000-0002-4548-1026; katan4ik@list.ru

Elena V. Reutova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of Cancer Drug Therapy Department No. 3, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; https://orcid.org/0000-0002-2154-3376; ereutova@rambler.ru

Denis I. Yudin, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of Cancer Drug Therapy Department No. 3, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; https://orcid.org/0000-0002-0620-2696; yudinden@mail.ru

Valeriy V. Breder, Dr. Sci. (Med.), Head of the Medicine Department, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; AuthorID: 280121; https://orcid.org/0000-0002-6244-4294; vbreder@yandex.ru

Konstantin K. Laktionov, Dr. Sci. (Med.), Deputy Director, Head of Department of Cancer Drug Therapy Department No. 3, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; Professor of the Department of Oncology and Radiation Therapy, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; https://orcid.org/0000-0003-4469-502X; lkoskos@mail.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-241

Оригинальная статья / Original article

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

Д.И. Юдин[1]✉, yudinden@mail.ru, **К.К. Лактионов[1,2], Ф.В. Моисеенко[3,6,7], Д.М. Пономаренко[4,9,10], М.В. Черных[1,11], В.А. Чубенко[3], Н.В. Левченко[3], В.В. Козлов[5,8], Е.О. Степанова[3], М.Н. Хагажеева[1], Д.Ю. Юкальчук[4]**

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

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

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

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

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

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

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

[8] Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52

[9] Иркутский государственный медицинский университет; 664003, Россия, Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1

[10] Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования; 664049, Россия, Иркутск, м/р Юбилейный, д. 100

[11] Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Введение. Результаты исследования PACIFIC изменили стандарты лечения нерезектабельного немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) III стадии. Однако многие пациенты в реальной жизни не соответствуют критериям включения в данное клиническое исследование.

Цель. Оценить отдаленные результаты данного подхода в условиях реальной клинической практики в России.

Материалы и методы. На основании данных из реальной клинической практики в наше наблюдательное ретроспективное многоцентровое исследование было включено 100 пациентов с нерезектабельным НМРЛ III стадии после одновременной или последовательной химиолучевой терапии (ХЛТ). Была оценена общая выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП) методом Каплана – Мейера, проведен многофакторный анализ ОВ и ВБП. Медиана времени наблюдения составила 22,7 мес.

Результаты. Пациенты с оценкой по шкале ECOG 0 или 1 составили 96%. Большинству пациентов проводилась последовательная ХЛТ (76%). Медиана времени от окончания ХЛТ до начала приема дурвалумаба составила 34 дня. Медиана продолжительности поддерживающей терапии дурвалумабом составила 10 мес. Расчетные медианы ВБП и ОВ составили 14,3 мес. (11,8–16,7, 95% ДИ) и 29 мес. (18,7–39,2, 95% ДИ) соответственно. Расчетная однолетняя и двухлетняя ОВ и ВБП составили 90,4%, 62,8% и 59,1%, 35% соответственно. При многофакторном анализе курение в анамнезе (ОР = 0,21 (0,10–0,45; 95% ДИ) и проведение одновременной химиолучевой терапии (ОР = 0,3 (0,12–0,74; 95% ДИ) ассоциировались с лучшей ВБП. Также факт курения достоверно ассоциировался с лучшей ОВ (ОР = 0,29 (0,10–0,76; 95% ДИ)).

Выводы. Наблюдаются существенные различия между реальными результатами лечения пациентов с нерезектабельным НМРЛ III стадии в России и в исследовании PACIFIC. Последовательная химиолучевая терапия является наиболее распространенным методом лечения местнораспространенного нерезектабельного НМРЛ в России. Расчетные показатели ОВ и ВБП в реальной российской практике короче, чем в исследовании PACIFIC. Изменение парадигмы проведения химиолучевой терапии может улучшить текущую ситуацию.

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

Для цитирования: Юдин ДИ, Лактионов КК, Моисеенко ФВ, Пономаренко ДМ, Черных МВ, Чубенко ВА, Левченко НВ, Козлов ВВ, Степанова ЕО, Хагажеева МН, Юкальчук ДЮ. Отдаленные результаты применения дурвалумаба после химиолучевой терапии в лечении местнораспространенного нерезектабельного немелкоклеточного рака легкого в России. *Медицинский совет*. 2024;18(10):37–44. https://doi.org/10.21518/ms2024-241.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

© Юдин ДИ, Лактионов КК, Моисеенко ФВ, Пономаренко ДМ, Черных МВ, Чубенко ВА, Левченко НВ и др., 2024

Long-term outcomes of durvalumab after chemoradiotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer in Russia

Denis I. Yudin[1]✉, yudinden@mail.ru, **Konstantin K. Laktionov**[1,2], **Fedor V. Moiseenko**[3,6,7], **Dmitry M. Ponomarenko**[4,9,10], **Marina V. Chernykh**[1,11], **Viacheslav A. Chubenko**[3], **Natalia V. Levchenko**[3], **Vadim V. Kozlov**[5,8], **Ekaterina O. Stepanova**[3], **Madina N. Khagazheeva**[1], **Denis Yu. Yukalchuk**[4]

[1] Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia
[2] Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia
[3] St Petersburg Clinical Research and Practice Centre for Specialized Care (Oncological); 68a, Pesochny Settlement, Leningradskaya St., St Petersburg, 197758, Russia
[4] Irkutsk Regional Oncology Dispensary; 32, Frunze St., Irkutsk, 664035, Russia
[5] Novosibirsk Regional Oncology Dispensary; 2, Plahotnogo St., Novosibirsk, 630108, Russia
[6] Petrov Research Institute of Oncology; 68a, Pesochny Settlement, Leningradskaya St., St Petersburg, 197758, Russia
[7] North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St, St Petersburg, 191015, Russia
[8] Novosibirsk State Medical University; 52, Krasnii Ave., Novosibirsk, 630091, Russia
[9] Irkutsk State Medical University; 1, Krasnogo Vosstaniya St., Irkutsk, 664003, Russia
[10] Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education; 100, m/r Yubileinii, Irkutsk, 664049, Russia
[11] Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Introduction. The results of the PACIFIC trial have changed the standards of care for the patients with unresectable stage III non-small cell lung cancer (NSCLC). However, many patients in our clinical practice do not meet the inclusion criteria of PACIFIC trial.
Aim. To evaluate the long-term outcomes for this approach in real clinical practice in Russia.
Materials and methods. This real-world observational retrospective multicenter study analyzed clinical outcomes in 100 patients with unresectable stage III NSCLC after concurrent or sequential chemoradiotherapy (CRT). The overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) were evaluated by the Kaplan-Meyer method. Multivariate subgroups analysis was performed as well. The median follow-up time was 22.7 months.
Results. There were 96% patients with ECOG/WHO performance status 0 or 1 in our study. Most of the patients were treated by sequential CRT (76%). Median time of durvalumab start from the end of CRT was 34 days. Patients received durvalumab for a median 10 months. The estimated median progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) were 14.3 months (11.8–16.7, 95% CI) and 29 months (18.7–39.2, 95% CI), respectively. The estimated 1-year and 2-year rates for OS and for PFS were 90.4%, 62.8% and 59.1%, 35%, respectively. In multivariate analysis, a smoking history (HR = 0.21 (0.10–0.45; 95% CI) and concurrent CRT (HR = 0.3 (0.12–0.74; 95%CI) were associated with better PFS. The smoking history was significantly associated with a better OS (HR = 0.29 (0.10–0.76; 95% CI)) as well.
Conclusions. There is a difference between the real-world outcomes for patients with unresectable stage III NSCLC in Russia and the PACIFIC trial. Sequential CRT is the most frequent treatment option for locally advanced unresectable NSCLC in Russia, and estimated OS and PFS are shorter than in the PACIFIC clinical trial. A paradigm shift in chemoradiotherapy to the concurrent and personalized approach could change the current situation.

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

For citation: Yudin DI, Laktionov KK, Moiseenko FV, Ponomarenko DM, Chernykh MV, Chubenko VA, Levchenko NV, Kozlov VV, Stepanova EO, Khagazheeva MN, Yukalchuk DYu. Long-term outcomes of durvalumab after chemoradiotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer in Russia. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(10):37–44. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-241.

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

ВВЕДЕНИЕ

Одной из самых разнородных групп среди пациентов с НМРЛ являются пациенты с III стадией. В России в 2022 г. III стадия была выявлена у 27,9% из числа пациентов с впервые выявленным заболеванием трахеи, бронхов и легкого [1]. Это соответствует данным из других стран [2–4], и, таким образом, около 30% пациентов с вновь выявленным НМРЛ диагностируются на III стадии заболевания ежегодно. В связи с разнородностью данной группы пациентов подходы к лечению отличаются разнообразием и неоднозначностью, с показателями 5-летней выживаемости от 13 до 36% [5]. До недавнего времени «золотым стандартом» лечения пациентов с неоперабельным/нерезектабельным НМРЛ оставалась одновременная химиолучевая терапия с наилучшими отдаленными результатами [6]. Однако многое изменилось в 2017 г., когда в The New England Journal of Medicine были опубликованы первые результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования III фазы PACIFIC, в котором изучалось добавление консолидирующей иммунотерапии дурвалумабом после одновременной ХЛТ в дозе 10 мг/кг каждые 2 нед. на протяжении 12 мес. [7]. Результаты выглядели следующим

образом: существенное увеличение выживаемости без прогрессирования (ВБП) до 17,2 мес. (95% ДИ 13,1–23,9) в группе дурвалумаба по сравнению с 5,6 мес. (95% ДИ 4,6–7,7) в группе плацебо, отношение рисков составило 0,51 (95% ДИ 0,46–0,53; p < 0,001). Полученные данные изменили подходы к терапии нерезектабельного немелкоклеточного рака легкого. В настоящий момент доступны результаты 4- и 5-летнего наблюдения за результатами применения дурвалумаба после завершения химиолучевой терапии в рамках данного исследования [8, 9]. Кроме того, появляется все больше публикаций исследований по оценке данного подхода в реальной клинической практике с весьма обнадеживающими результатами. Наиболее известное из них – международное многоцентровое исследование PACIFIC-R. Последний анализ результатов лечения 1 399 пациентов из 11 стран с медианой времени наблюдения в 23,5 мес. был опубликован в 2023 г. [10]. Однако российские пациенты и клиники не участвуют в данном исследовании. И в настоящий момент у нас отсутствуют данные о результатах применения данного подхода среди наших пациентов. Это и послужило причиной нашего исследования для уточнения соответствия результатов регистрационного исследования PACIFIC реалиям онкологической практики в России в настоящее время.

Цель исследования – оценка отдаленных результатов применения поддерживающей терапии дурвалумабом после окончания химиолучевой терапии при нерезектабельном НМРЛ III стадии в реальной клинической практике в России.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На основании данных из реальной клинической практики в наше наблюдательное ретроспективное многоцентровое исследование включались пациенты с нерезектабельным и/или неоперабельным НМРЛ III стадии независимо от уровня экспрессии PD-L1 или наличия активирующих мутаций, завершивших химиолучевую терапию в последовательном или одновременном варианте без признаков прогрессирования заболевания, получивших хотя бы один курс поддерживающей иммунотерапии дурвалумабом в 2018–2023 гг. в одном из четырех медицинских учреждений: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» г. Иркутск, ГБУЗ «Новосибирский областной онкологический диспансер». Пациенты должны были получить не менее двух курсов платиносодержащей химиотерапии, суммарная очаговая доза лучевой терапии в диапазоне 54–66 Гр. Режимы проведения химиолучевой терапии соответствовали актуальным национальным рекомендациям [11]. Пациенты получали поддерживающее лечение дурвалумабом в дозе 10 мг/кг 1 раз в 2 нед. или 1 500 мг 1 раз в 4 нед. (для пациентов, получавших лечение с 2022 г.) в виде 60-минутной внутривенной инфузии не менее 12 мес. или до развития непереносимой токсичности или прогрессирования заболевания. Оценка нежелательных явлений проводилась на всех этапах согласно основным терминологическим критериям побочных реакций (Common Terminology Criteria for Adverse Events) Национального института рака США, версия 6.0 (NCI CTCAE v. 6.0). Ответ на лечение со стороны опухоли оценивали по данным компьютерной томографии с внутривенным контрастированием, при отсутствии противопоказаний, с помощью критериев оценки ответа солидных опухолей (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), версии 1.1 [12]. Оценка выживаемости без прогрессирования на фоне поддерживающей терапии дурвалумабом рассчитывалась от первого введения дурвалумаба (в соответствии с дизайном исследования PACIFIC) до регистрации прогрессирования заболевания по данным компьютерной томографии, клинического прогрессирования или смерти пациента, если отсутствовало подтверждение прогрессирования заболевания. Оценка общей выживаемости проводилась от первого введения дурвалумаба до даты смерти или даты последнего контакта с пациентом. Время наблюдения рассчитывалось от первого введения дурвалумаба до даты последнего контакта с пациентом или до 3 апреля 2024 г. в случае его смерти. Для анализа социодемографических и клинических характеристик больных использованы методы описательной статистики. Анализ общей и безрецидивной выживаемости был проведен с помощью метода Каплана – Мейера. Для проведения многофакторного анализа использовалась пропорциональная модель Кокса, были выделены подгруппы по полу, факту курения, гистотипу, варианту ХЛТ, общему состоянию по шкале ECOG, экспрессии PD-L1 и времени до начала поддерживающей иммунотерапии. Был выбран уровень статистической значимости *p*, с пороговым значением 0,05. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета программ STATISTICA 10 на основе собранной базы данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сто пациентов были включены в данное многоцентровое наблюдательное исследование: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» – 51, ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» – 14, ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» г. Иркутск – 25, ГБУЗ «Новосибирский областной онкологический диспансер» – 10. Все решения принимались лечащими врачами в рамках реальной российской клинической практики. Медиана времени наблюдения за пациентами на момент анализа собранной информации (3 апреля 2024 г.) составляла 22,7 мес. Подробная клиническая информация о пациентах представлена в *табл. 1*.

Средний возраст пациентов в нашем исследовании составил 63,1 года. Большинство пациентов были мужчины (89) и с курением в анамнезе (79). Практически всем пациентам химиолучевое лечение назначалось только при удовлетворительном общем состоянии, оценка по шкале ECOG 0 и 1 зафиксирована у 96 пациентов. В большинстве случаев наилучшим ответом на химиолучевую терапию была стабилизация (49) или частичный ответ (49), у одного

● ***Таблица 1.*** Клиническая характеристика пациентов, получавших поддерживающую иммунотерапию дурвалумабом после химиолучевой терапии
● ***Table 1.*** Clinical characteristics of patients treated with durvalumab after chemo-radiotherapy

Клиническая характеристика	Значение
Пол • Мужчины • Женщины	 89 11
Возраст, средний, лет (мин-мах)	63,1 (28–82)
Гистотип • Аденокарцинома • Плоскоклеточный рак	 40 60
Мутации • EGFR (в 19-м экзоне) • ALK • ROS1 • cMET (мутация в 14-м экзоне)	 2 2 1 2
Курение • Да • Нет	 79 21
ECOG • 0 • 1 • 2	 18 78 4
Ответ на ХЛТ (RECIST 1.1)* • Частичный ответ • Полный ответ • Стабилизация	 49 1 49
Статус PD-L1 • Полож. • Отр. • Нет информации	 14 14 72
ХЛТ • Одновременная • Последовательная	 24 76
Стадия • IIIA • IIIB/IIIC • Олигопрогрессирование/Локальный рецидив	 33 64 3
Время до начала поддерживающей терапии дурвалумабом, медиана (мин-мах), дни	34 (9–151)
Время до начала поддерживающей терапии дурвалумабом (пациенты) • <42 дней • >42 дней	 58 42
Продолжительность терапии дурвалумабом, медиана, месяцы	10,0

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

пациента был достигнут полный ответ и у одного пациента отмечался рост первичной опухоли на фоне химиотерапевтического этапа последовательного лечения без прогрессирования по завершении этапа лучевой терапии. Морфологически у 60 пациентов – плоскоклеточный рак. Из 40 пациентов с аденокарциномой у 7 пациентов были выявлены активирующие мутации. У двух пациентов выявлена активирующая мутация в гене *EGFR*. Транслокация ALK, ROS1 и мутация гена *cMET* в 14-м экзоне выявлены у двоих, одного и у двоих пациентов соответственно. Вариантом выбора в реальной клинической практике являлась последовательная химиолучевая терапия у 76 пациентов. По распространенности заболевания пациенты с IIIB-/IIIC-стадией превалировали над IIIA-неоперабельной стадией рака легкого, 64 против 33 соответственно. У троих пациентов отмечался локорегионарный рецидив после проведенного хирургического лечения. Экспрессия PD-L1 была определена у 28 пациентов: более 1% – у 14, менее 1% – у 14 пациентов; у большинства в реальной практике (72) не определялась. Медиана продолжительности поддерживающего лечения дурвалумабом составила 10 мес. Одним из дискуссионных вопросов среди российских онкологов является время до назначения поддерживающей иммунотерапии дурвалумабом после окончания химиолучевой терапии. Медиана времени до начала терапии дурвалумабом среди наших пациентов составила 34 дня (минимальный срок составил 9 дней и максимальный – 151 день), у 58 она началась в сроки менее 42 дней, что соответствовало условиям исследования PACIFIC. Причины остановки поддерживающей терапии отражены в *табл. 2*.

В настоящий момент 13 пациентов продолжают поддерживающую терапию дурвалумабом. В плановом порядке по истечении одного года прекратили лечение 24 пациента, 10 – вне этого срока (минимум 1 мес. – максимум 39,9 мес.). У 4 пациентов отмена иммунотерапии произошла на фоне клинически значимого пульмонита, что меньше представленных данных в исследовании PACIFIC. 49 пациентов прекратили лечение по причине смерти или прогрессирования заболевания.

На *рис. 1, 2* представлены данные о выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости.

Расчетная медиана выживаемости без прогрессирования среди всех пациентов в нашем исследовании составила 14,3 мес. (11,8–16,7; 95% ДИ), одно- и двухгодичная выживаемость без прогрессирования составила 59,1% и 35% соответственно. На момент сбора данных умерло 35 пациентов, расчетная медиана общей выживаемости составила 29,0 мес. (18,7–39,2; 95% ДИ). При этом расчетная общая одно- и двухгодичная выживаемость составила 90,4% и 62,8% соответственно.

● ***Таблица 2.*** Продолжительность поддерживающей терапии дурвалумабом после химиолучевой терапии
● ***Table 2.*** Duration of durvalumab treatment after chemoradiotherapy

Причина прекращения поддерживающей терапии	Число пациентов	Сроки до прекращения лечения
Продолжают прием дурвалумаба	13	-
Завершили по плану (1 год)	24	12 мес.
Завершили по решению врача (минимум-максимум)	10	1–39,9 мес.
Прогрессирование заболевания или смерть	49	-
Пульмонит (минимум-максимум)	4	1–19 мес.

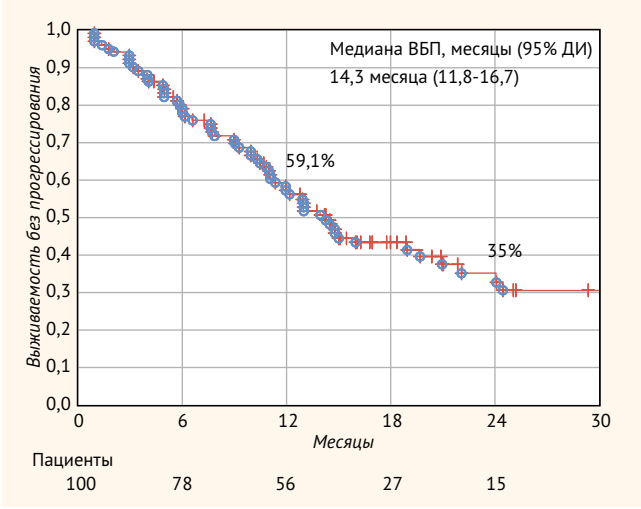
Дополнительно был проведен многофакторный анализ с использованием регрессионной модели Кокса по влиянию на выживаемость без прогрессирования (*табл. 3*) и на общую выживаемость (*табл. 4*).

При многофакторном анализе курение в анамнезе (ОР = 0,21 (0,10–0,45; 95% ДИ), мужской пол (ОР = 0,4 (0,18–0,93; 95% ДИ) и проведение одновременной химиолучевой терапии (ОР = 0,3 (0,12–0,74; 95% ДИ) достоверно ассоциировались с лучшей ВБП. На общую выживаемость статистически значимое положительное влияние оказали курение в анамнезе (ОР = 0,29 (0,10–0,76; 95% ДИ)) и неплоскоклеточный гистотип (ОР = 0,4 (0,13–0,79; 95% ДИ). Другие факторы не показали статистически значимого влияния на ВБП и ОВ, что подробно отражено в *табл. 3, 4*. Таким образом, среди всех проанализированных факторов курение и проведение одновременной химиолучевой терапии показали наибольшую значимость, что может быть использовано в принятии решений в реальной клинической практике.

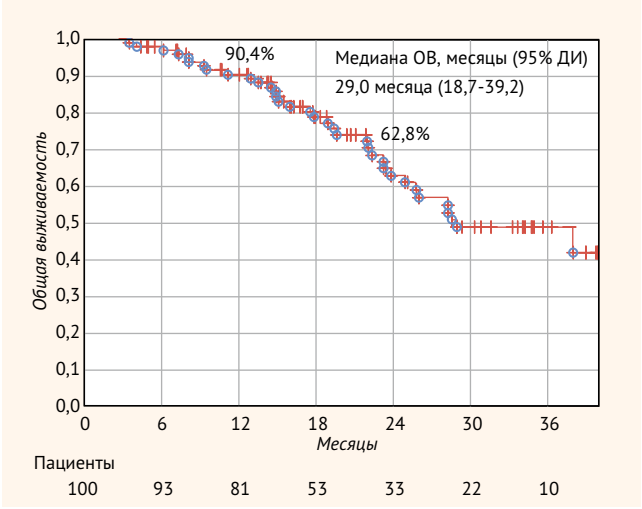
ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования PACIFIC по выживаемости в группе пациентов, получивших поддержку дурвалумабом, являются в настоящее время образцом для достижения в реальной практической практике: 5-летняя общая выживаемость – 42,9% и выживаемость без прогрессирования – 33,1% [9]. Однако популяция пациентов, включенных в исследование PACIFIC, и его дизайн во многом отличаются от реальной клинической практики. Так, в исследование PACIFIC не включались пациенты после последовательной химиолучевой терапии, с оценкой общего состояния по шкале ECOG 2, после 42 дней после завершения химиолучевой терапии, с неизвестным мутационным статусов и экспрессией PD-L1. Соответственно, в настоящий момент появляется все больше исследований из реальной клинической практики в условиях конкретной страны. Наиболее известным из подобных исследований является

● ***Рисунок 1.*** Выживаемость без прогрессирования у пациентов с местнораспространенным немелкоклеточным раком легкого, получавших дурвалумаб
● ***Figure 1.*** Progression free survival rates in all durvalumab treated patients with advanced non–small-cell lung cancer



● ***Рисунок 2.*** Общая выживаемость у пациентов с местнораспространенным немелкоклеточным раком легкого, получавших дурвалумаб
● ***Figure 2.*** Overall survival rates in all durvalumab treated patients with advanced non–small-cell lung cancer



● ***Таблица 3.*** Многофакторный анализ с использованием регрессионной модели Кокса по влиянию на выживаемость без прогрессирования
● ***Table 3.*** Multivariate analysis by Cox regression on PFS

Клиническая характеристика	ОР	95%, ДИ	p
Пол (мужской)	0,4	0,18–0,93	0,03
Курение в анамнезе	0,21	0,10–0,45	0,000054
Стадия IIIA против IIIB/C	0,55	0,27–1,14	0,1
АК против ПРЛ	0,78	0,41–1,48	0,46
ECOG 0 против ECOG 1	1,68	0,83–3,4	0,14
оХЛТ против пХЛТ	0,3	0,12–0,74	0,008
PD-L1 > 1% против PD-L1 < 1%	0,91	0,3–2,7	0,54
PD-L1 неизвестно против PD-L1 < 1%	0,49	0,18–1,37	0,08
Начало иммунотерапии ранее 42 дней против более 42 дней	0,73	0,37–1,44	0,37

● ***Таблица 4.*** Многофакторный анализ с использованием регрессионной модели Кокса по влиянию на общую выживаемость
● ***Table 4.*** Multivariate analysis by Cox regression on OS

Клиническая характеристика	ОР	95%, ДИ	p
Пол (мужской)	1,61	0,49–5,25	0,42
Курение в анамнезе	0,28	0,10–0,76	0,01
Стадия IIIA против IIIB/C	0,4	0,16–1,01	0,05
АК против ПРЛ	0,32	0,13–0,79	0,01
ECOG 0 против ECOG 1	0,93	0,37–2,32	0,88
оХЛТ против пХЛТ	0,39	0,11–1,35	0,14
PD-L1 > 1% против PD-L1 < 1%	0,28	0,05–1,37	0,11
PD-L1 неизвестно против PD-L1 < 1%	0,54	0,14–2,12	0,95
Начало иммунотерапии ранее 42 дней против более 42 дней	0,74	0,31–1,79	0,51

PACIFIC-R. В данном исследовании проанализированы результаты лечения 1 399 пациентов из 11 стран (Франция (n = 342), Испания (244), Австралия (165), Нидерланды (155), Бельгия (118), Италия (116), Израиль (92), Германия (62), Великобритания (54), Норвегия (36), Швейцария (15)): 98% пациентов имели оценку общего состояния по шкале ECOG 0 и 1; 43,4% – в стадии IIIA и только 51,3% – в стадии IIIB/IIIC; 64,0% имели неплоскоклеточный гистотип; некурильщики составили 7,9% от общего числа; экспрессия PD-L1 определялась у 69,1%, при этом у 72,4% экспрессия была более 1%. Достигнутые результаты впечатляют: 2-летняя ВБП и ОВ составили 48,2% и 71,2% соответственно [10]. В корейском исследовании PACIFIC-KR были проанализированы данные лечения 157 пациентов: 89,2% имели оценку по шкале ECOG 0–1; 97,5% получили одновременную ХЛТ; особенностью популяции было то, что 19,7% пациентов никогда не курили, у 21 пациента были выявлены активирующие мутации в гене *EGFR* и у 2 – транслокация ALK; экспрессия PD-L1 определялась у 91,1%%, при этом у 79,0% экспрессия была более 1%, при этом 2-летняя ВБП и ОВ составили 51,8% и 71,0% соответственно [13]. Японские авторы опубликовали результаты лечения 136 пациентов, получивших одновременную ХЛТ: 130 из них оценивались по шкале ECOG 0–1, только 19 никогда не курили. 2-летняя ВБП и ОВ составили 40,3% и 69,4% соответственно [14]. Результаты лечения в рамках расширенного доступа в поддерживающей терапии дурвалумабом в Германии представлены в следующем исследовании: из 126 пациентов 96,8% после одновременной ХЛТ, только 5,3% пациентов оценивались по шкале ECOG в 2 балла, IIIA-стадию заболевания имели 52,9% пациентов и только 5 пациентов из 126 никогда не курили. 2-летняя ВБП и ОВ в данном исследовании составили 46,7% и 66% соответственно [15]. Одно из исследований было посвящено сравнению результатов новой иммуноонкологической опции в разных возрастных группах. Так, при оценке результатов одновременной ХЛТ с последующей поддержкой дурвалумабом результаты были схожи у пациентов старше 70 лет и в более молодом возрасте [16]. Одна из самых больших групп из реальной клинической практики представлена в исследовании американских авторов 2023 г. В данном ретроспективном исследовании проанализирована медицинская документация 528 пациентов, получивших дурвалумаб после завершения одновременной химиолучевой терапии по поводу местнораспространенного НМРЛ: 51,1% имели стадию заболевания IIIA, только 5,9% никогда не курили; ECOG статус 0 и 1 зафиксирован у 77,3% пациентов; 77% пациентов начали поддерживающую иммунотерапию в сроки более 42 дней. При медиане продолжительности терапии дурвалумабом в 7,1 мес. (95% ДИ: 6,0–9,0) 2-летняя ОВ (от начала поддержки дурвалумабом) составила 64,0% [17]. Гораздо меньше работ включают значимое число пациентов, получивших поддерживающую иммунотерапию после последовательной ХЛТ. В 2021 г. были опубликованы данные о результатах лечения 85 пациентов с местнораспространенным НМРЛ, получивших поддерживающее лечение дурвалумабом после ХЛТ. 31 пациент из 85 (36%) получил последовательную ХЛТ. При медиане времени наблюдения в 23 мес. 2-летняя ВБП и ОВ составили 45,8% и 68,6% соответственно [18]. В исследовании итальянских авторов из 155 пациентов 64 (41,3%) получили последовательную ХЛТ с последующей иммунотерапией дурвалумабом. При медиане времени наблюдения в 14 мес. авторы смогли оценить одногодичную ВБП и ОВ: 65,5% и 87,9% соответственно. При этом медиана ВБП в группе одновременной ХЛТ была значительно больше по сравнению с группой последовательной ХЛТ: 23,0 против 13,5 мес. [19]. В испанское ретроспективное исследование S-REAL были включены данные о лечении 244 пациентов, получивших поддерживающее лечение дурвалумабом после одновременной или последовательной ХЛТ. При медиане времени наблюдения 21,9 мес. медиана ВБП у пациентов после одновременной ХЛТ составила 20,6 против 9,4 мес. после последовательной ХЛТ [20]. Таким образом, возвращаясь к результатам нашего исследования, необходимо отметить, что в российской реальной клинической практике популяция пациентов, получающих ХЛТ, значительно отличается от общемировых тенденций. Большинство российских пациентов при оценке общего состояния по шкале ECOG 0 и 1 получают последовательную ХЛТ, значительное число никогда не куривших пациентов также может значимо влиять на отдаленные результаты. В целом ожидаемые результаты лечения пациентов с местнораспространенным неоперабельным НМРЛ в реальной клинической практике в России закономерно ближе к данным из исследования PACIFIC-6 (последовательная ХЛТ) [21, 22], а не к регистрационному исследованию PACIFIC.

ВЫВОДЫ

В настоящий момент наблюдаются существенные различия между реальными результатами лечения пациентов с нерезектабельным НМРЛ III стадии в России и опубликованными данными из исследования PACIFIC. Одной из основных причин данной ситуации является то, что последовательная химиолучевая терапия является наиболее распространенным методом лечения местнораспространенного нерезектабельного НМРЛ в России. Улучшение ситуации возможно путем персонализации назначения иммунотерапии дурвалумабом и изменения парадигмы проведения химиолучевой терапии в реальной клинической практике: так, основным вариантом должна стать одновременная ХЛТ.

Поступила / Received 19.04.2024
Поступила после рецензирования / Revised 13.05.2024
Принята в печать / Accepted 28.05.2024

Список литературы / References

1. Каприн АД, Старинский ВВ, Шахзадова АО (ред.). *Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году.* М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2022. 239 с.
2. Casal-Mouriño A, Ruano-Ravina A, Lorenzo-González M, Rodríguez-Martínez Á, Giraldo-Osorio A, Varela-Lema L et al. Epidemiology of stage III lung cancer: frequency, diagnostic characteristics, and survival. *Transl Lung Cancer Res.* 2021;10(1):506–518. https://doi.org/10.21037/tlcr.2020.03.40.

3. Provencio M, Carcereny E, Rodríguez-Abreu D, López-Castro R, Guirado M, Camps C et al. Lung cancer in Spain: information from the Thoracic Tumors Registry (TTR study). *Transl Lung Cancer Res*. 2019;8(4):461–475. https://doi.org/10.21037/tlcr.2019.08.05.
4. Walters S, Maringe C, Coleman MP, Peake MD, Butler J, Young N et al. Lung cancer survival and stage at diagnosis in Australia, Canada, Denmark, Norway, Sweden and the UK: a population-based study, 2004–2007. *Thorax*. 2013;68(6):551–564. https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-202297.
5. Petrella F, Rizzo S, Attili I, Passaro A, Zilli T, Martucci F et al. Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: An Overview of Treatment Options. *Curr Oncol*. 2023;30(3):3160–3175. https://doi.org/10.3390/curroncol30030239.
6. Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, Curran WJ, Furuse K, Fournel P et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(13):2181–2190. https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.2543.
7. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(20):1919–1929. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709937.
8. Faivre-Finn C, Vicente D, Kurata T, Planchard D, Paz-Ares L, Vansteenkiste JF et al. Four-Year Survival With Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC-an Update From the PACIFIC Trial. *J Thorac Oncol*. 2021;16(5):860–867. https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.12.015.
9. Spigel D, Faivre-Finn C, Gray J, Vicente D, Planchard D, Paz-Ares L et al. Five-year survival outcomes with durvalumab after chemoradiotherapy in unresectable stage III NSCLC: An update from the PACIFIC trial. *J Clin Oncol*. 2021;39(15):8511–8511. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.8511.
10. Girard N, Bar J, Garrido P, Garassino MC, McDonald F, Mornex F et al. Treatment Characteristics and Real-World Progression-Free Survival in Patients With Unresectable Stage III NSCLC Who Received Durvalumab After Chemoradiotherapy: Findings From the PACIFIC-R Study. *J Thorac Oncol*. 2023;18(2):181–193. https://doi.org/10.1016/j.jtho.2022.10.003.
11. Лактионов КК, Артамонова ЕВ, Борисова ТН, Бредер ВВ, Бычков ЮМ, Владимирова ЛЮ и др. *Злокачественное новообразование бронхов и легкого: клинические рекомендации*. М.; 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/30_3.
12. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228–247. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026.
13. Park CK, Oh HJ, Kim YC, Kim YH, Ahn SJ, Jeong WG et al. Korean Real-World Data on Patients With Unresectable Stage III NSCLC Treated With Durvalumab After Chemoradiotherapy: PACIFIC-KR. *J Thorac Oncol*. 2023;18(8):1042–1054. https://doi.org/10.1016/j.jtho.2023.04.008.
14. Kishi N, Matsuo Y, Shintani T, Ogura M, Mitsuyoshi T, Araki N et al. Recurrence patterns and progression-free survival after chemoradiotherapy with or without consolidation durvalumab for stage III non-small cell lung cancer. *J Radiat Res*. 2023;64(1):142–153. https://doi.org/10.1093/jrr/rrac057.
15. Faehling M, Schumann C, Christopoulos P, Hoffknecht P, Alt J, Horn M et al. Durvalumab after definitive chemoradiotherapy in locally advanced unresectable non-small cell lung cancer (NSCLC): Real-world data on survival and safety from the German expanded-access program (EAP). *Lung Cancer*. 2020;150:114–122. https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2020.10.006.
16. Park JE, Hong KS, Choi SH, Lee SY, Shin KC, Jang JG et al. Durvalumab Consolidation After Chemoradiotherapy in Elderly Patients With Unresectable Stage III NSCLC: A Real-World Multicenter Study. *Clin Lung Cancer*. 2024;25(4):354–364. https://doi.org/10.1016/j.cllc.2024.02.006.
17. Waterhouse D, Yong C, Frankart A, Brannman L, Mulrooney T, Robert N et al. Durvalumab real-world treatment patterns and outcomes in patients with stage III non-small-cell lung cancer treated in a US community setting. *Future Oncol*. 2023;19(28):1905–1916. https://doi.org/10.2217/fon-2023-0117.
18. Vrankar M, Stanic K, Jelercic S, Ciric E, Vodusek AL, But-Hadzic J. Clinical outcomes in stage III non-small cell lung cancer patients treated with durvalumab after sequential or concurrent platinum-based chemoradiotherapy – single institute experience. *Radiol Oncol*. 2021;55(4):482–490. https://doi.org/10.2478/raon-2021-0044.
19. Bruni A, Scotti V, Borghetti P, Vagge S, Cozzi S, D'Angelo E et al. A Real-World, Multicenter, Observational Retrospective Study of Durvalumab After Concomitant or Sequential Chemoradiation for Unresectable Stage III Non-Small Cell Lung Cancer. *Front Oncol*. 2021;11:744956. https://doi.org/10.3389/fonc.2021.744956.
20. Gómez Rueda A, Taus Á, Álvarez Álvarez R, Bernabé-Caro R, Chara L, López-Brea M et al. The S-REAL study: Spanish real-world data on unresectable stage III NSCLC patients treated with durvalumab after chemoradiotherapy. *Clin Transl Oncol*. 2024;26(7):1779–1789. https://doi.org/10.1007/s12094-024-03404-9.
21. Garassino MC, Mazieres J, Reck M, Chouaid C, Bischoff H, Reinmuth N et al., Durvalumab After Sequential Chemoradiotherapy in Stage III, Unresectable NSCLC: The Phase 2 PACIFIC-6 Trial. *J Thorac Oncol*. 2022;17(12):1415–1427. https://doi.org/10.1016/j.jtho.2022.07.1148.
22. Zhao B, Li H, Wu J, Ma W. Durvalumab After Sequential Chemoradiotherapy Is Safe for Stage III, Unresectable NSCLC: Results From Phase 2 PACIFIC-6 Trial. *J Thorac Oncol*. 2023;18(1):1–2. https://doi.org/10.1016/j.jtho.2022.09.002.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Д.И. Юдин, К.К. Лактионов, М.Н. Хагажеева**
Концепция и дизайн исследования – **Д.И. Юдин, К.К. Лактионов**
Написание текста – **Д.И. Юдин, М.Н. Хагажеева**
Сбор и обработка материала – **Д.И. Юдин, Ф.В. Моисеенко, Д.М. Пономаренко, М.В. Черных, В.А. Чубенко, Н.В. Левченко, В.В. Козлов, Е.О. Степанова, М.Н. Хагажеева, Д.Ю. Юкальчук**
Обзор литературы – **Д.И. Юдин, М.Н. Хагажеева**
Анализ материала – **Д.И. Юдин**
Статистическая обработка – **Д.И. Юдин**
Редактирование – **Д.И. Юдин, Ф.В. Моисеенко, Д.М. Пономаренко, М.В. Черных, В.В. Козлов**
Утверждение окончательного варианта статьи – **К.К. Лактионов**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Denis I. Yudin, Konstantin K. Laktionov, Madina N. Khagazheeva**
Study concept and design – **Denis I. Yudin, Konstantin K. Laktionov**
Text development – **Denis I. Yudin, Madina N. Khagazheeva**
Collection and processing of material – **Denis I. Yudin, Fedor V. Moiseenko, Dmitry M. Ponomarenko, Marina V. Chernykh, Viacheslav A. Chubenko, Natalia V. Levchenko, Vadim V. Kozlov, Ekaterina O. Stepanova, Madina N. Khagazheeva, Denis Yu. Yukalchuk**
Literature review – **Denis I. Yudin**
Material analysis – **Denis I. Yudin**
Statistical processing – **Denis I. Yudin**
Editing – **Denis I. Yudin, Fedor V. Moiseenko, Dmitry M. Ponomarenko, Marina V. Chernykh, Vadim V. Kozlov**
Approval of the final version of the article – **Konstantin K. Laktionov**

Информация об авторах:

Юдин Денис Иванович, к.м.н., старший научный сотрудник отделения противоопухолевой лекарственной терапии №3 отдела лекарственного лечения, Национальный медицинский онкологический центр имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; https://orcid.org/0000-0002-0620-2696; yudinden@mail.ru

Лактионов Константин Константинович, д.м.н., первый заместитель директора, заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии №3 отдела лекарственного лечения, Национальный медицинский онкологический центр имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; профессор кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; https://orcid.org/0000-0003-4469-502X; lkoskos@mail.ru

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

Пономаренко Дмитрий Михайлович, к.м.н., заведующий отделением лекарственной терапии (химиотерапии) №1, Областной онкологический диспансер; 664035, Россия, Иркутск, ул. Фрунзе, д. 32; ассистент кафедры онкологии и лучевой терапии, Иркутский государственный медицинский университет; 664003, Россия, Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1; ассистент кафедры онкологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования; 664049, Россия, Иркутск, м/р Юбилейный, д. 100; https://orcid.org/0000-0002-2494-4028; dmitry@ood38.ru

Черных Марина Васильевна, к.м.н., заместитель директора по радиологическим методам лечения Научно-исследовательского института клинической онкологии, заведующая отделением радиотерапии, Национальный медицинский онкологический центр имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; доцент кафедры онкологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; https://orcid.org/0000-0003-4944-4035; dr.chernich@mail.ru

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

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

Козлов Вадим Викторович, к.м.н., заведующий онкологическим отделением №3, Новосибирский областной клинический онкологический диспансер; 630108, Россия, Новосибирск, ул. Плахотного, д. 2; ассистент кафедры онкологии, Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; https://orcid.org/0000-0003-3211-5139; vadimkozlov80@mail.ru

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

Хагажеева Мадина Назировна, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №3 отдела лекарственного лечения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; https://orcid.org/0000-0002-3744-6802; khagazheeva.madina@mail.ru

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

Information about the authors:

Denis I. Yudin, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Oncological Department of Medicinal Methods of Treatment (Chemotherapeutic) No. 3, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; https://orcid.org/0000-0002-0620-2696; yudinden@mail.ru

Konstantin K. Laktionov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Oncological Department of Medicinal Methods of Treatment (Chemotherapeutic) No. 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; https://orcid.org/0000-0003-4469-502X; lkoskos@mail.ru

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

Dmitry M. Ponomarenko, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Drug Therapy (Chemotherapy) No. 1, Regional Oncological Dispensary; 32, Frunze St., Irkutsk, 664035, Russia; Assistant of the Department of Oncology and Radiology, Irkutsk State Medical University; 1, Krasnogo Vosstaniya St., Irkutsk, 664003, Russia; Assistant of the Department of Oncology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education; 100, m/r Yubileinii, Irkutsk, 664049, Russia; https://orcid.org/0000-0002-2494-4028; dmitry@ood38.ru

Marina V. Chernykh, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Radiotherapy, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; Associate Professor of the Department of Oncology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; https://orcid.org/0000-0003-4944-4035; dr.chernich@mail.ru

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

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

Vadim V. Kozlov, Cand. Sci. (Med.), Novosibirsk Regional Oncology Dispensary; 2, Plahotnogo St., Novosibirsk, 630108, Russia; Assistant of the Department of Oncology, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasnii Ave., Novosibirsk, 630091, Russia; https://orcid.org/0000-0003-3211-5139; vadimkozlov80@mail.ru

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

Madina N. Khagazheeva, Oncologist, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; https://orcid.org/0000-0002-3744-6802; khagazheeva.madina@mail.ru

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

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-252

Клинический случай / Clinical case

Новые возможности терапии метастатического HER2-позитивного рака молочной железы с лептоменингеальным поражением

А.Ю. Горяинова[1,2]✉, https://orcid.org/0000-0001-7127-7945, mashelueva@yandex.ru
С.В. Шаров[1,2], https://orcid.org/0000-0002-8715-2992, dr_sch@mail.ru
О.И. Кирсанова[1], https://orcid.org/0000-0003-0078-1567, igorevna-best@mail.ru
О.А. Гончарова[1], https://orcid.org/0000-0002-6322-7144, domosedka81@yandex.ru
Р.А. Мурашко[1,2], https://orcid.org/0000-0001-8084-8770, kkod@kkod.ru
[1] Клинический онкологический диспансер №1; 350040, Россия, Краснодар, ул. Димитрова, д. 146
[2] Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4

Резюме
Молекулярный подтип рака молочной железы, ассоциированный с гиперэкспрессией HER2/neu, характеризуется более частым и ранним метастазированием в центральную нервную систему, предопределяя неблагоприятный прогноз для больных данной категории. Пациенты с вторичным поражением головного мозга опухолями любой локализации и гистологической структуры являются наиболее сложной группой больных, демонстрирующей крайне низкий уровень качества жизни, требующей особого пристального наблюдения и выработки персонального алгоритма ведения. Развитие лептоменингеального поражения вдвойне усложняет задачу специалиста в связи с тяжестью клинического течения и резистентностью к любым терапевтическим воздействиям. Появление в практике нового лекарственного препарата – конъюгата гуманизированного антитела иммуноглобулина G1 и ингибитора топоизомеразы I, производного экзатекана трастузумаба дерукстекана (T-DXd) в качестве дополнительной терапевтической опции является новой надеждой для больных метастатическим раком молочной железы (мРМЖ), в т. ч. с поражением центральной нервной системы. В настоящей статье приведен обзор эффективности и безопасности T-DXd в регистрационных исследованиях, продемонстрирована клиническая польза терапии у пациентки с HER2-положительным (HER2+) мРМЖ с вовлечением оболочек головного мозга в условиях реальной клинической практики.

Ключевые слова: рак молочной железы, HER2/neu, метастазы в головной мозг, лептоменингеальное метастазирование, трастузумаб дерукстекан

Для цитирования: Горяинова АЮ, Шаров СВ, Кирсанова ОИ, Гончарова ОА, Мурашко РА. Новые возможности терапии метастатического HER2-позитивного рака молочной железы с лептоменингеальным поражением. *Медицинский совет*. 2024;18(10):46–53. https://doi.org/10.21518/ms2024-252.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

New treatment options for HER2-positive metastatic breast cancer with leptomeningeal metastases

Alla Yu. Goryainova[1,2]✉, https://orcid.org/0000-0001-7127-7945, mashelueva@yandex.ru
Sergey V. Sharov[1,2], https://orcid.org/0000-0002-8715-2992, dr_sch@mail.ru
Olga I. Kirsanova[1], https://orcid.org/0000-0003-0078-1567, igorevna-best@mail.ru
Olesya A. Goncharova[1], https://orcid.org/0000-0002-6322-7144, domosedka81@yandex.ru
Roman A. Murashko[1,2], https://orcid.org/0000-0001-8084-8770, kkod@kkod.ru
[1] Clinical Oncologic Dispensary No. 1; 146, Dimitrov St., Krasnodar, 350040, Russia
[2] Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia

Abstract
The molecular subtype of breast cancer associated with overexpression of HER2/neu is characterized by more frequent and earlier metastasis to the central nervous system, predetermining an unfavorable prognosis for patients in this category. Patients with secondary brain damage by tumors of any location and histological structure are the most complex group of patients, demonstrating an extremely low level of quality of life, requiring special close monitoring and the development of a personal management algorithm. The development of leptomeningeal lesions doubly complicates the specialist's task due to the severity of the clinical course and resistance to any therapeutic interventions. The emergence in practice of a new drug - a conjugate of the humanized antibody immunoglobulin G1 and the topoisomerase I inhibitor, the exatecan derivative trastuzumab deruxtecan (T-DXd) as an additional therapeutic option is new hope for patients with metastatic breast cancer (mBC), including those with damage to the central nervous system. This article provides an overview of the effectiveness and safety of T-DXd in registration studies, demonstrating the clinical benefit of therapy in a patient with HER2-positive (HER2+) mBC with meningeal involvement in real-world clinical practice.

Keywords: breast cancer, HER2/neu, brain metastases, leptomeningeal metastasis, trastuzumab deruxtecan

© Горяинова АЮ, Шаров СВ, Кирсанова ОИ, Гончарова ОА, Мурашко РА, 2024

For citation: Goryainova AYu, Sharov SV, Kirsanova OI, Goncharova OA, Murashko RA. New treatment options for HER2-positive metastatic breast cancer with leptomeningeal metastases. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(10):46–53. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-252.

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

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время отмечается тенденция к нарастанию частоты метастатического поражения головного мозга при РМЖ, что обусловлено увеличением продолжительности жизни больных в условиях постоянного совершенствования алгоритмов лечения [1]. HER2/neu – ассоциированный молекулярный суррогатный подтип РМЖ, характеризуется высокой частотой метастазирования в центральную нервную систему (ЦНС), уступая лишь трижды негативному [2–4]. Примерно у 15% пациентов с РМЖ определяется HER2+-статус [5], влияющий на частоту поражения лимфатических узлов, более высокую степень злокачественности опухоли, наличие лимфососудистой инвазии и более выраженный внутрипротоковый компонент по сравнению с другими подтипами, что до появления трастузумаба значительно ухудшало результаты лечения данной категории больных[1]. С внедрением трастузумаба в протоколы терапии выживаемость больных при люминальных подтипах HER2+ РМЖ выросла значительно, превосходя результаты лечения люминальных подтипов без гиперэкспрессии HER2/neu [6]. Несмотря на это, рецидивы HER2+ рака встречаются более чем в 50% случаев после радикального лечения по поводу раннего РМЖ [7], формируя обширную группу паллиативных больных, подлежащих беспрерывной лекарственной терапии. Ретроспективный анализ 1 096 пациентов с рецидивами показал, что доля пациентов с ранними (до 1 года после завершения (нео-) адъювантной терапии) рецидивами или прогрессией на фоне трастузумабсодержащей адъювантной терапии составляет 6,8%. Пациенты с ранними рецидивами имели более низкую медиану общей выживаемости (ОВ): 27 мес. vs не достигнута, p < 0,01; более низкую частоту объективных ответов: 27,3% vs 61,9%; p = 0,02 [8]. При этом эффективность каждой последующей линии терапии по поводу метастатической болезни снижается при лечении очередного рецидива [9–12]. К моменту развития поражения ЦНС больные имеют резистентность к проводимой лекарственной терапии в условиях низких соматических ресурсов, в сочетании с большим объемом опухолевой массы с учетом висцерального поражения при ограниченных резервах лекарственной терапии. Сложившаяся ситуация «диктует» необходимость внедрения инноваций, сочетающих в себе высокую эффективность и приемлемую токсичность терапии.

СОВРЕМЕННАЯ ПРАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ HER2+ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

К 2020 г. арсенал антиHER2-агентов для лечения распространенного РМЖ пополнился несколькими мощнейшими молекулами, демонстрирующими постепенное усиление роли комбинированных агентов в лечении рака, в т. ч. препаратов таргетно-таргетной или конъюгатов таргетно-цитостатической направленности. Анализ нидерландского регистра SONABRE (n = 493), основанный на оценке данных ОВ пациентов с HER2+ мРМЖ за 2008–2012 гг. по сравнению с 2013–2017 гг., когда в клиническую практику были введены такие молекулы, как пертузумаб в дополнение к трастузумабу и трастузумаб эмтанзин (T-DM1), показал значительное улучшение результатов терапии с внедрением новых таргетных агентов. Медиана ОВ в 2013–2017 гг. по сравнению с 2008–2012 гг. выросла с 28,3 до 39,7 мес. в общей группе (скорректированное отношение рисков (ОР) 0,85, 95% ДИ 0,66–1,08) [13]. Таким образом, выживаемость пациентов с HER2+ мРМЖ улучшилась после внедрения в клиническую практику пертузумаба и T-DM1, последовательная терапия которыми стала стандартом первой и второй линий терапии соответственно. Комбинация лапатиниба и капецитабина или трастузумаба, несмотря на свою клиническую и экономическую эффективность [14], не смогла превзойти по показателям ОВ T-DM1 [15], благодаря чему стала практически стандартом терапии третьей линии. В то же время в контексте возникшей перспективы повышения эффективности лечения сложилось впечатление о необходимости усиления возможностей терапии «продвинутых» линий лекарственного лечения.

Пополнение перечня лекарственных агентов произошло 23 декабря 2019 г., когда Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (*англ.* FDA, Food and Drug Administration) одобрило T-DXd в качестве новой опции терапии для пациентов с HER2+ мРМЖ с длительным лекарственным анамнезом, присвоив препарату статус «терапии прорыва»[2].

В целом создание принципиально новых терапевтических агентов, воздействующих селективно на различные молекулярные опухолевые клеточные мишени, которые не экспрессируются или экспрессируются минимально здоровой клеткой, с целью уменьшения повреждения нормальных тканей явилось новым перспективным и быстроразвивающимся направлением [16]. T-DXd (DS-8201a) был разработан по оригинальной технологии как конъюгат гуманизированного моноклонального антитела к рецептору HER2, выполняющего функцию внутриклеточной доставки цитотоксического компонента, и нового ингибитора топоизомеразы I, связанных расщепляемым лизосомальными протеазами в опухолевых клетках селективным линкером [17]. Механизм действия ингибиторов топоизомеразы I хорошо известен в современной химиотерапии своей клинической эффективностью при различных видах опухолей на примере иринотекана и основан на индукции двухцепочечных разрывов ДНК, приводящих к апоптозу опухолевой клетки [18–20]. Мезилат экзатекана – ингибитор топоизомеразы

[1] American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures 2019–2020. Available at: https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/breast-cancer-facts-and-figures/breast-cancer-facts-and-figures-2019-2020.pdf.

[2] https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-treatment-option-patients-her2-positive-breast-cancer-who-have-progressed-available.

I нового поколения, который был разработан специально для DS-8201a в качестве эффективного цитотоксического агента против различных моделей ксенотрансплантатов, устойчивых к иринотекану [21]. Антитело против HER2/neu в DS-8201a – гуманизированный моноклональный иммуноглобулин IgG1, имеющий ту же аминокислотную последовательность, что и трастузумаб, обеспечивающий доставку цитостатического компонента внутрь опухолевой клетки. Связывает цитотоксический компонент и антителорасщепляемый тетрапептидный линкер, имеющий стабильную связь с цитотоксическим веществом и способность селективного расщепления только в опухолевой клетке [22]. Интересным, принципиально новым свойством DS-8201a явился т. н. эффект уничтожения свидетелей, позволяющий лекарственному веществу, высвобождаясь внутри одной HER2+-клетки, обладая высокой мембранной проницаемостью, уничтожать как опухолевую клетку-мишень, так и окружающие ее опухолевые клетки [23].

Сегодня в арсенале лекарственных средств для лечения HER2+ мРМЖ появился конъюгат антитела с химиоцитотоксическим препаратом, обладающий принципиально новыми биологическими свойствами, повышающими тропность лекарственного средства к опухолевой клетке и минимизирующими воздействие на здоровые клетки непораженных тканей. Это свойство представилось крайне важным для лечения больных со сниженными соматическими резервами в результате массивной проведенной противоопухолевой терапии предшествующих линий.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ T-DXD (DS-8201A) В ИССЛЕДОВАНИЯХ

В исследовании I фазы по подбору дозы препарата T-DXd тестировался в режимах от 0,8 до 8,0 мг/кг, оптимальными для дальнейшего обсуждения были признаны дозировки 5,4 и 6,4 мг/кг; они продемонстрировали приблизительно одинаковую частоту объективных ответов (ЧОО) и отсутствие дозолимитирующей токсичности [24]. DESTINY-Breast01-исследование II фазы было начато в августе 2017 г. и предусматривало изначальное применение T-DXd в трех дозовых режимах 5,4, 6,4 и 7,4 мг/кг. По оценке соотношения риска и пользы оптимальной была признана доза 5,4 мг/кг. На момент предварительной оценки данных 1 августа 2019 г. в популяции пациентов, получавших рекомендуемую дозу 5,4 мг/кг (n = 184), наиболее частыми нежелательными явлениями (НЯ) любой степени тяжести были желудочно-кишечные и гематологические: тошнота (77,7%), утомляемость (49,5%), алопеция (48,4%), рвота (45,7%), запор (35,9%), снижение количества нейтрофилов (34,8%), снижение аппетита (31,0%), анемия (29,9%) и диарея (29,3%). НЯ, представляющие особый интерес, первоначально включали интерстициальную болезнь легких (ИБЛ/пневмонит), увеличение интервала QT на электрокардиограмме, снижение фракции выброса левого желудочка. ИБЛ или пневмонит любой степени тяжести были отмечены у 15,8% пациентов. По данным анализа с использованием модели пропорциональных рисков Кокса, риск развития ИБЛ возрастал при применении высоких доз препарата (любая степень, $p < 0,001$; степень ≥ 2, $p = 0,007$) [25–27].

Всего в регистрационное исследование T-DXd фазы 2 DESTINY-Breast01 было включено 253 пациента женского пола в возрасте ≥ 18 лет с HER2+ мРМЖ, которые получали ранее терапию T-DM1. 184 больных получили рекомендованную дозу 5,4 мг/кг, признанную оптимальной. ЧОО, подтвержденная централизованным анализом снимков в независимом рентгенологическом отделении на основании критериев RECIST версии 1, была первичной конечной точкой исследования. Вторичными конечными точками были: частота контроля заболевания, частота клинической пользы, продолжительность ответа и выживаемость без прогрессирования (ВБП), а также безопасность по оценке исследователя [27]. На наш взгляд, крайне интересной для клинициста в исследовании DESTINY-Breast01 является информация о том, что большинство больных (91,8%) имели висцеральные метастазы, 13% больных – метастатическое поражение головного мозга в анамнезе, при этом количество линий полученной ранее терапии варьировало от 2 до 27 (в среднем 6 линий терапии) [28]. Медиана продолжительности наблюдения за больными составила 11,1 мес. (от 0,7 до 19,9 мес.). ЧОО составила 60,9% (95% ДИ от 53,4 до 68,0): 6,0% – полный ответ, 54,9% – частичный ответ. У 3 пациентов (1,6%) было зарегистрировано прогрессирование заболевания, а 2 (1,1%) не подверглись обследованию по объективным причинам. Медиана длительности ответа составила 14,8 мес. (95% ДИ от 13,8 до 16,9), а медиана ВБП составила 16,4 мес. (95% ДИ от 12,7 до недостижения). Наиболее частыми НЯ 3-й степени и выше были нейтропения (у 20,7% пациентов), анемия (у 8,7%), тошнота (у 7,6%). ИБЛ по оценке независимого рентгенологического обследования была зарегистрирована у 13,6% пациентов (1-я или 2-я степень – 10,9%; 3-я или 4-я степень – 0,5%; 5-я степень – 2,2%) и явилась НЯ особого интереса [27, 28].

Эффективность и безопасность T-DXd оценивались в исследовании III фазы DESTINY-Breast03, где в группе сравнения использовался T-DM1. В исследовании принимали участие пациенты с HER2+ неоперабельным или мРМЖ, ранее уже получившие терапию трастузумабом и таксанами для лечения метастатического заболевания, а также больные с рецидивом заболевания во время проведения адъювантной терапии или в течение 6 мес. после ее завершения.

У 73,3% пациентов было зафиксировано наличие висцеральных метастазов, у 21,8% пациентов – ранее леченных и стабильных метастазов в головной мозг. Применение T-DXd обеспечивало клинически и статистически значимое увеличение ОВ, 52,6 мес по сравнению с 42,7 мес в группе T-DM1, риск смерти снижался на 27% (ОР = 0,73). T-DXd сохраняет преимущество в отношении ВБП у пациентов, ранее получавших трастузумаб и препарат из группы таксанов [29]. Медиана ВБП при применении T-DXd была в 4 раза длительнее, чем при применении T-DM1 (28,8 мес. vs 6,8 мес.). У 78,5% пациентов наблюдался подтвержденный объективный ответ, у одного из пяти пациентов (21,1%) наблюдался полный ответ [30].

У пациентов с наличием метастазов в головной мозг терапия T-DXd обеспечивала более высокую эффективность

по сравнению с T-DM1. Медиана ВБП составила 14,1 мес. для T-DXd vs с 3,0 мес. для T-DM1. Подтвержденная ЧОО составила 67,4% для T-DXd vs с 20,5% для T-DM1. Была отмечена более низкая частота прогрессирования заболевания в группе T-DXd (32,2%) vs с T-DM1 (58,9%) [31].

МЕТАСТАЗИРОВАНИЕ В ЦЕНТРАЛЬНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ С ВОВЛЕЧЕНИЕМ ОБОЛОЧЕК МОЗГА. ЧТО МЫ МОЖЕМ СЕГОДНЯ?

Прогрессирование мРМЖ в ЦНС с вовлечением оболочек головного мозга и проникновением опухолевых клеток в субарахноидальное пространство, или, как его часто называют, лептоменингеальное метастазирование рака, является сложной клинической проблемой, прежде всего обусловленной биологическими и патофизиологическими особенностями течения данного процесса и ответа его на противоопухолевые лекарственные средства [32]. Выживаемость пациентов с лептоменингеальным поражением обычно не превышает 4 мес. Во многом ситуация обусловлена возникновением лептоменингеальных очагов на фоне сочетанного поражения ткани головного мозга и сложностью диагностики данного процесса как самостоятельного проявления метастатической болезни [33]. Как было показано ранее, HER2+ мРМЖ, наряду с трижды негативным вариантом, является наихудшим прогностическим иммуногистохимическим суррогатным подтипом РМЖ с точки зрения развития поражения ЦНС с вовлечением оболочек головного мозга. Для этой группы больных наилучшая поддерживающая терапия зачастую является единственным вариантом лечения в связи с низкой эффективностью имеющихся в арсенале противоопухолевых препаратов [34]. Эффективность цитостатических режимов терапии при поражении головного мозга ограниченна и, как правило, даже в сочетании с таргетными антиHER2-агентами не превышает 66% у больных, ранее не получавших терапию по поводу метастатической болезни, а у больных с длительным лекарственным анамнезом – 38% [35, 36]. Примечательно, что вовлечение мозговых оболочек в большинстве исследований является критерием исключения больных из анализа, в связи с чем основываться приходится на единичных клинических наблюдениях. В настоящее время ожидаются результаты порядка 30 исследований[3] с обсуждением эффективности комбинаций различных иммунотерапевтических и таргетных молекул, в которых предусмотрено включение больных, имеющих солидные опухоли с лептоменингеальным поражением, в качестве отдельной аналитической подгруппы, или оценки совокупной эффективности при наличии измеряемых очагов в паренхиме головного мозга. В контексте частого метастазирования HER2+ мРМЖ в ЦНС стоит отметить, что для данной категории больных, с конкретизацией, посвящено всего 5 исследований I–II фаз с использованием активированных Т-клеток с биспецифическими антителами (BAT HER2), инновационных молекул DZD1516 + трастузумаб/капецитабин или трастузумаба эмтанзина, интратекального трастузумаба с пертузумабом в сочетании с лучевой терапией, тукатиниба + трастузумаба + капецитабина, трастузумаба дерукстекана, включающих от 16 до 94 пациентов [37]. Тем не менее имеющиеся «скромные» данные делают перспективной тему дальнейшего изучения влияния новых лекарственных агентов на лептоменингеальное метастазирование РМЖ.

[3] Активные рекрутинговые и нерекрутинговые протоколы, зарегистрированные на сайте ClinicalTrials.gov, по состоянию на 28 февраля 2023 г.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ БОЛЬНОЙ HER2+ МРМЖ С ЛЕПТОМЕНИНГЕАЛЬНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ

В статье представлен случай успешного лечения пациентки с метастатическим поражением головного мозга с вовлечением мозговых оболочек. У больной в декабре 2017 г. выявлено злокачественное новообразование левой молочной железы отечно-инфильтративной формы с метастазами в подмышечном лимфатическом узле. По результатам цитологического исследования опухолевого узла – карцинома молочной железы, в лимфатическом узле – метастаз карциномы молочной железы. С декабря 2017 г. пациентка получила 4 курса неоадъювантной полихимиотерапии в режиме АС (доксорубицин 60 мг/м^2 в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м^2 в 1-й день каждые 3 нед.) с положительным клиническим и рентгенологическим эффектом. 28.03.2017 г. выполнена радикальная мастэктомия по Маддену слева. По заключению прижизненного гистологического исследования (ПГИ) (молочная железа, регионарная клетчатка с 3 уровнями лимфатических узлов) от 04.04.2017 г.: выраженный морфологический регресс опухоли – лечебный патоморфоз 3-й степени по Г.А. Лавниковой. ПГИ (молочная железа, регионарная клетчатка с 3 уровнями лимфатических узлов) показало наличие в 7 лимфатических узлах метастазов карциномы. Результаты иммуногистохимического исследования: рецепторы к эстрогенам (РЭ) – отрицательные, рецепторы к прогестерону (РП) – отрицательные, HER2/neu 3+, Ki67 – 20%. С июня по июль 2017 г. проведен курс послеоперационной дистанционной лучевой терапии (суммарная очаговая доза (СОД) – 40 Гр). В плане адъювантной терапии с августа 2017 г. проведено 12 курсов монохимиотерапии препаратом паклитаксел 80 мг/м^2 еженедельно на фоне таргетной терапии трастузумабом 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) с последующей таргетной терапией трастузумабом 6 мг/кг 1 раз в 3 нед. до общей длительности 12 мес.

По данным контрольного обследования в августе 2020 г. выявлено прогрессирование опухолевого процесса – метастазы в легкие, надключичные лимфатические узлы слева. По результатам цитологического исследования надключичных лимфатических узлов слева от 24.08.2020 г. – клетки железистого рака.

Консилиумом специалистов рекомендовано проведение противоопухолевой лекарственной терапии 1-й линии в следующем режиме: доцетаксел 75 мг/м^2 в 1-й день 1 раз в 3 нед. + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в 1-й день 1 раз в 3 нед. + пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) в 1-й день 1 раз в 3 нед.

По результатам компьютерной томографии (КТ) от 19.11.2020 г. (после 4 курсов терапии): положительная динамика метастазов в легких, разрешение левосторонней

шейно-надключичной и внутригрудной лимфаденопатии, уменьшение размеров таргетных очагов в легких. Эффект терапии в соответствии с критериями RECIST1.1 – частичный ответ (регрессия 43%). На фоне проводимой терапии было отмечено развитие выраженного астенического синдрома, снижающего качество жизни больной. Учитывая данные выполненного с целью оценки динамики опухолевого процесса рентгенологического обследования, нарастание токсичности в виде анорексии и астении, лечение было продолжено комбинацией препаратов «трастузумаб + пертузумаб» в поддерживающем режиме.

При очередном контрольном обследовании в августе 2021 г. по данным компьютерной томографии (КТ) выявлено прогрессирование заболевания в виде полифокального очагового поражения головного мозга с признаками метастазов. Состояние пациентки обсуждено на врачебном консилиуме: рекомендовано изменить режим лекарственной противоопухолевой терапии, а также реализовать курс паллиативной дистанционной лучевой терапии на головной мозг СОД 38 Гр.

С 20.08.2021 г. по 07.02.2022 г. проводилась терапия трастузумабом эмтанзином 3,6 мг/кг каждые 3 нед. Эффект терапии – полный ответ. Лечение завершено на фоне поэтапной редукции дозы препарата в связи с развитием и дальнейшим нарастанием нейротоксичности в виде периферической сенсорной полинейропатии и астенического синдрома.

Во время контрольного КТ-исследования в июне 2022 г. выявлено прогрессирование заболевания – реактивация очагов в головном мозге без признаков метастатического поражения в других органах.

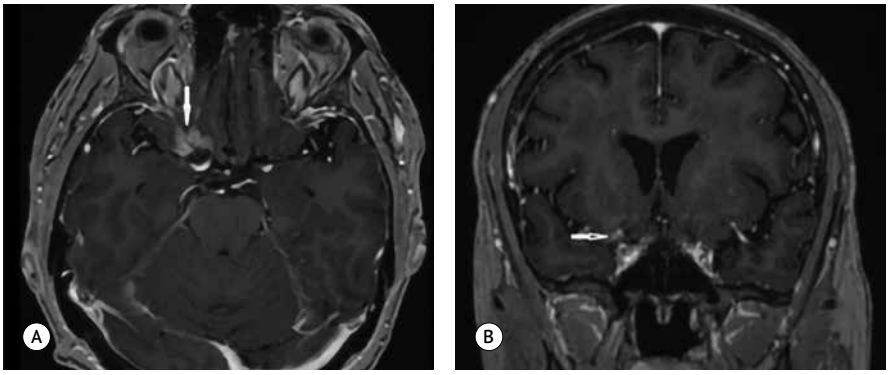
С 30.06.2022 г. начата терапия винорелбином 60–80 мг/м^2 в стандартном еженедельном режиме на фоне таргетной терапии пертузумабом и трастузумабом в связи с высокой эффективностью и длительностью обеспеченного безрецидивного периода при проведении предыдущих линий терапии с использованием двойной таргетной блокады. По данным КТ-исследования от 17.08.2022 г. отмечен полный эффект терапии в виде отсутствия визуализации очагов в головном мозге. Однако в связи с развитием токсического лекарственно-индуцированного пульмонита терапия приостановлена. Проведен курс глюкокортикостероидной терапии под наблюдением пульмонолога. Явления пульмонита полностью регрессировали. Поддерживающий режим таргетной терапии с использованием пертузумаба и трастузумаба продолжен. КТ-контроль от 24.11.2022 г.: выявлено прогрессирование заболевания: отрицательная метастатическая динамика – поражение головного мозга в виде возникновения новых очагов.

С декабря 2022 г. по май 2023 г. пациентка получала лечение препаратами лапатиниб 1250 мг/сут + капецитабин 2000 мг/м^2/сут в течение 14 дней каждые 3 нед. Максимальный эффект терапии – стабилизация болезни. Зарегистрированные за период лечения НЯ: ладонно-подошвенный синдром 2-й степени тяжести, диарея 3-й степени тяжести. Лечение проводилось в редуцированных дозах.

В марте и апреле 2023 г. проведено 2 сеанса стереотаксической лучевой терапии на очаги в головном мозге. Однако по данным контрольной магнитно-резонансной томографии (МРТ) от 21.03.2023 г. и 10.04.2023 г. отмечена визуализация дополнительных лептоменингеальных очагов (*рис. 1, 2*), накопление ликвора с косвенными признаками внутричерепной гипертензии, увеличением очага в правой лобной доле с 7 х 9 до 11 х 14 мм. Подвергнуть данный очаг радиохирургическому воздействию не удалось. В апреле 2023 г. пациенткой отмечено нарастание клинической симптоматики поражения ЦНС в виде значительного ухудшения зрения, появления резких внезапных

● ***Рисунок 1.*** Картина магнитно-резонансной томографии от 27.05.2023 г. на старте терапии трастузумабом дерукстеканом: лептоменингеальный очаг в базисе правой лобной доли

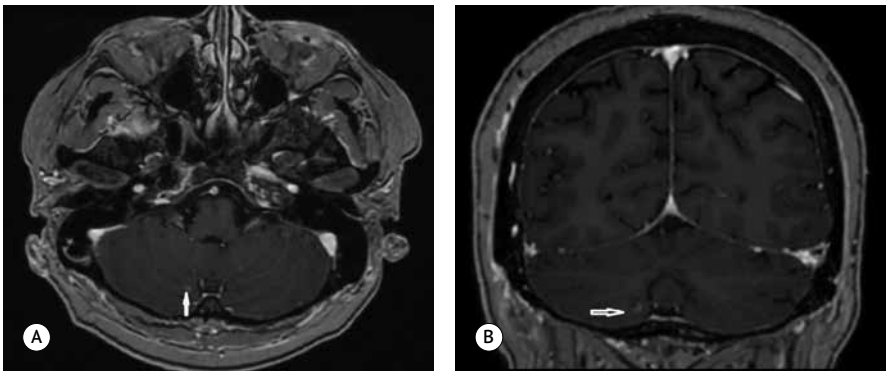
● ***Figure 1.*** MR image of the leptomeningeal lesion in the base of the right frontal lobe; start therapy with trastuzumab deruxtecan (27/05/2023)



A. МРТ-визуализация в горизонтальной плоскости. B. МРТ-визуализация во фронтальной плоскости.
A. MRI imaging in the horizontal plane. B. MRI imaging in the frontal plane

● ***Рисунок 2.*** Картина магнитно-резонансной томографии от 27.05.2023 г. на старте терапии трастузумабом дерукстеканом: оболочечное образование базальной правой гемисферы мозжечка

● ***Figure 2.*** MR image of the leptomeningeal formation of the basal right hemisphere of the cerebellum; start therapy with trastuzumab deruxtecan (27/05/2023)



A. МРТ-визуализация в горизонтальной плоскости. B. МРТ-визуализация во фронтальной плоскости.
A. MRI imaging in the horizontal plane. B. MRI imaging in the frontal plane

болей в правой височной и лобной областях, правом глазу, кровоизлияние в глазное яблоко справа. Консилиумом специалистов принято решение о проведении противоопухолевой лекарственной терапии препаратом трастузумаб дерукстекан 5,4 мг/кг каждые 3 нед.

С 25.05.2023 г. начата терапия трастузумабом дерукстеканом в дозе 5,4 мг/кг 1 раз в 21 день на фоне сопроводительной антиэметогенной терапии.

По данным КТ органов грудной, брюшной полостей и малого таза от 07.08.2023 г. признаков опухолевого поражения исследованных областей не выявлено. По данным контрольного МРТ-исследования от 25.07.2023 г. отмечена положительная динамика в виде уменьшения опухолевых очагов на 31% (*рис. 3, 4*).

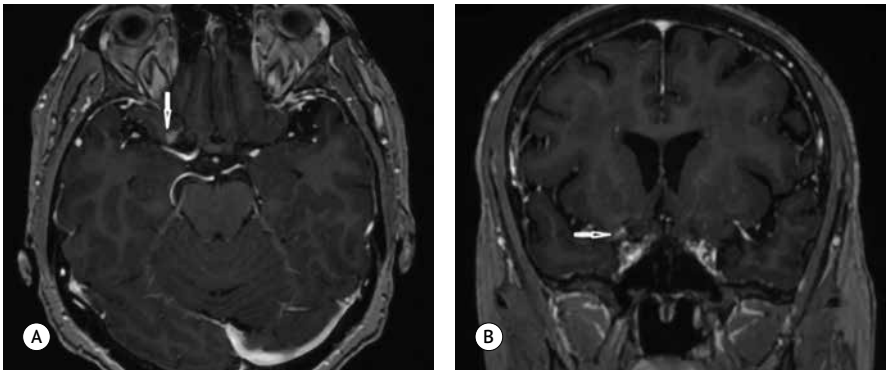
В настоящее время больная продолжает терапию трастузумабом дерукстеканом в стандартном режиме на фоне сопроводительной терапии, редукции дозы не проводилось. Очередной контроль МРТ головного мозга 23.12.2023 г. отмечает продолжающееся нарастание частичного эффекта терапии с достижением в настоящее время 48% регрессии опухолевых очагов. Период наблюдения за больной на фоне терапии 5-й линии по поводу HER2+ мРМЖ с поражением ЦНС с лептоменингеальными метастатическими очагами на момент написания статьи составил 11 мес. НЯ любой степени на фоне лечения за период наблюдения не отмечено. Примечателен полный регресс клинической симптоматики, рентгенологических косвенных признаков внутричерепной гипертензии. Пациентка демонстрирует полное восстановление зрения, социальной активности и работоспособности с сохранением высокого качества жизни.

ОБСУЖДЕНИЕ

Метастазирование злокачественных опухолей является одной из важнейших проблем современной онкологии. На сегодняшний день мРМЖ рассматривается как хронический процесс с потенциальным вовлечением ЦНС, который требует достаточно длительного лечения с периодической сменой одного вида терапии на другой [1–3]. Лекарственное лечение РМЖ является ключевым составляющим элементом комплексной терапии. Лептоменингеальное поражение головного мозга относится к наименее изученным и наиболее серьезным и тяжелым осложнениям мРМЖ, часто сопровождается выраженной неврологической симптоматикой, требующей немедленного купирования, как было показано в нашем наблюдении. Несмотря на то, что рандомизированные исследования необходимы, ожидание их результатов делает бесперспективным лечение пациентов с поражением мозговых оболочек. Описание единичных клинических наблюдений успешного лечения и ретроспективных отчетов является важной опцией, формирующей гипотезу необходимости дальнейшего изучения лептоменингеального метастазирования РМЖ [37]. В контексте совершенствования терапии мРМЖ с HER2/neu-ассоциированным молекулярным суррогатным подтипом с поражением ЦНС трастузумаб дерукстекан является одним из наиболее прогрессивных лекарственных агентов, проявляющих самостоятельную активность в отношении лептоменингеальных очагов [33, 34]. В нашем клиническом случае терапия таргетным препаратом трастузумабом дерукстеканом привела к выраженному эффекту с быстрым регрессом неврологической симптоматики у больной с вовлечением в метастатический процесс оболочек головного мозга. При этом отмечено улучшение качества жизни пациентки и хорошая переносимость проводимой терапии. Клинический эффект, его реализация и длительность были сопоставимы с данными исследований, описанных в соответствующем

● ***Рисунок 3.*** Картина магнитно-резонансной томографии, демонстрирующая регрессию очагов на фоне проводимой терапии: лептоменингеальный очаг в базисе правой лобной доли

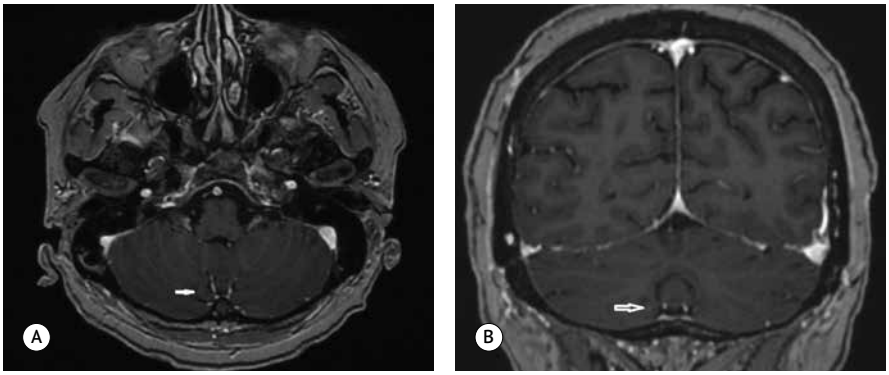
● ***Figure 3.*** MR image showing regression of lesions during therapy: leptomeningeal lesion in base of the right frontal lobe



A. МРТ-визуализация в горизонтальной плоскости. B. МРТ-визуализация во фронтальной плоскости.
A. MRI imaging in the horizontal plane. B. MRI imaging in the frontal plane

● ***Рисунок 4.*** Картина магнитно-резонансной томографии, демонстрирующая регрессию очагов на фоне проводимой терапии: оболочечное образование базальной правой гемисферы мозжечка

● ***Figure 4.*** MR image showing regression of lesions during therapy: leptomeningeal formation basal right hemisphere of the cerebellum



A. МРТ-визуализация в горизонтальной плоскости. B. МРТ-визуализация во фронтальной плоскости.
A. MRI imaging in the horizontal plane. B. MRI imaging in the frontal plane

разделе статьи [27, 28]. Наблюдения за безопасностью применения препарата у нашей больной удивили своим позитивным отличием от результатов анализа нежелательных явлений в исследовательских публикациях [27, 30, 31]. На примере развития представлений о терапии HER2+ мРМЖ трастузумабом дерукстеканом сегодня мы имеем возможность наблюдать принципиально новую последовательность событий, когда клиническая практика опережает данные исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дополнительная высокоэффективная лекарственная опция для сложнейшей группы больных с поражением ЦНС и лептоменингеальным метастазированием может стать новой надеждой на совершенствование стратегии терапии РМЖ и повышение показателей выживаемости с сохранением высокого качества жизни. Впечатляющая эффективность и скорость купирования клинической симптоматики, продемонстрированная в нашем наблюдении, в сочетании с оперативным преодолением организационных барьеров позволила получить бесценный мотивирующий опыт применения нового противоопухолевого лекарственного агента трастузумаба дерукстекана. Особое значение данный кейс приобретает в контексте осознания того, что современная практическая онкология «шагает в ногу» с результатами клинических исследований.

Поступила / Received 29.03.2024
Поступила после рецензирования / Revised 23.04.2024
Принята в печать / Accepted 08.06.2024

Список литературы / References

1. Lin NU, Claus E, Sohl J, Razzak AR, Arnaout A, Winer EP. Sites of distant recurrence and clinical outcomes in patients with metastatic triple-negative breast cancer: high incidence of central nervous system metastases. *Cancer.* 2008;113(10):2638–2645. https://doi.org/10.1002/cncr.23930.
2. Arvold ND, Oh KS, Niemierko A, Taghian AG, Lin NU, Abi-Raad RF et al. Brain metastases after breast-conserving therapy and systemic therapy: incidence and characteristics by biologic subtype. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;136(1):153–160. https://doi.org/10.1007/s10549-012-2243-x.
3. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, Cheang MC, Voduc D, Speers CH, Nielsen TO, Gelmon K. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J Clin Oncol.* 2010;28(20):3271–3277. https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.9820.
4. Pestalozzi BC, Holmes E, de Azambuja E, Metzger-Filho O, Hogge L, Scullion M et al. CNS relapses in patients with HER2-positive early breast cancer who have and have not received adjuvant trastuzumab: a retrospective substudy of the HERA trial (BIG 1-01). *Lancet Oncol.* 2013;14(3):244–248. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70017-2.
5. DeSantis C, Jemal A, Ward E. Disparities in breast cancer prognostic factors by race, insurance status, and education. *Cancer Causes Control.* 2010;21(9):1445–1450. https://doi.org/10.1007/s10552-010-9572-z.
6. Lobbezoo DJ, van Kampen RJ, Voogd AC, Dercksen MW, van den Berkmortel F, Smilde TJ et al. Prognosis of metastatic breast cancer subtypes: the hormone receptor/HER2-positive subtype is associated with the most favorable outcome. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;141(3):507–514. https://doi.org/10.1007/s10549-013-2711-y.
7. Tripathy D, Brufsky A, Cobleigh M, Jahanzeb M, Kaufman PA, Mason G et al. De Novo Versus Recurrent HER2-Positive Metastatic Breast Cancer: Patient Characteristics, Treatment, and Survival from the SystHERs Registry. *Oncologist.* 2020;25(2):e214-e222. https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0446.
8. Chen X, Wang J, Fan Y, Luo Y, Zhang P, Li Q et al. Primary Trastuzumab Resistance After (Neo)adjuvant Trastuzumab-containing Treatment for Patients With HER2-positive Breast Cancer in Real-world Practice. *Clin Breast Cancer.* 2021;21(3):191–198. https://doi.org/10.1016/j.clbc.2020.09.003.
9. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med.* 2001;344(11):783–792. https://doi.org/10.1056/NEJM200103153441101.
10. Cameron D, Casey M, Oliva C, Newstat B, Imwalle B, Geyer CE. Lapatinib plus capecitabine in women with HER-2-positive advanced breast cancer: final survival analysis of a phase III randomized trial. *Oncologist.* 2010;15(9):924–934. https://doi.org/10.1634/theoncologist.2009-0181.
11. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J et al.; EMILIA Study Group. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012;367(19):1783–1791. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209124.
12. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, Rugo H, Sledge G, Koehler M et al. Randomized study of Lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(7):1124–1130. https://doi.org/10.1200/JCO.2008.21.4437.
13. Ibragimova KIE, Geurts SME, Croes S, Erdkamp F, Heijns JB, Tol J et al. Survival before and after the introduction of pertuzumab and T-DM1 in HER2-positive advanced breast cancer, a study of the SONABRE Registry. *Breast Cancer Res Treat.* 2021;188(2):571–581. https://doi.org/10.1007/s10549-021-06178-8.
14. Diaby V, Adunlin G, Ali AA, Zeichner SB, de Lima Lopes G, Kohn CG, Montero AJ. Cost-effectiveness analysis of 1st through 3rd line sequential targeted therapy in HER2-positive metastatic breast cancer in the United States. *Breast Cancer Res Treat.* 2016;160(1):187–196. https://doi.org/10.1007/s10549-016-3978-6.
15. Mendes D, Alves C, Afonso N, Cardoso F, Passos-Coelho JL, Costa L et al. The benefit of HER2-targeted therapies on overall survival of patients with metastatic HER2-positive breast cancer – a systematic review. *Breast Cancer Res.* 2015;17:140. https://doi.org/10.1186/s13058-015-0648-2.
16. Trail PA, Dubowchik GM, Lowinger TB. Antibody drug conjugates for treatment of breast cancer: Novel targets and diverse approaches in ADC design. *Pharmacol Ther.* 2018;181:126–142. https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.07.013.
17. Ogitani Y, Aida T, Hagihara K, Yamaguchi J, Ishii C, Harada N et al. DS-8201a, A Novel HER2-Targeting ADC with a Novel DNA Topoisomerase I Inhibitor, Demonstrates a Promising Antitumor Efficacy with Differentiation from T-DM1. *Clin Cancer Res.* 2016;22(20):5097–5108. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-2822.
18. Ku GY, Ilson DH. Chemotherapeutic options for gastroesophageal junction tumors. *Semin Radiat Oncol.* 2013;23(1):24–30. https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2012.09.003.
19. Stintzing S. Management of colorectal cancer. *F1000Prime Rep.* 2014;6:108. https://doi.org/10.12703/P6-108.
20. Sudo K, Yamada Y. Advancing pharmacological treatment options for advanced gastric cancer. *Expert Opin Pharmacother.* 2015;16(15):2293–2305. https://doi.org/10.1517/14656566.2015.1080238.
21. Pommier Y. Topoisomerase I inhibitors: camptothecins and beyond. *Nat Rev Cancer.* 2006;6(10):789–802. https://doi.org/10.1038/nrc1977.
22. Nakada T, Sugihara K, Jikoh T, Abe Y, Agatsuma T. The Latest Research and Development into the Antibody-Drug Conjugate, [fam-] Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a), for HER2 Cancer Therapy. *Chem Pharm Bull (Tokyo).* 2019;67(3):173–185. https://doi.org/10.1248/cpb.c18-00744.
23. Ogitani Y, Hagihara K, Oitate M, Naito H, Agatsuma T. Bystander killing effect of DS-8201a, a novel anti-human epidermal growth factor receptor 2 antibody-drug conjugate, in tumors with human epidermal growth factor receptor 2 heterogeneity. *Cancer Sci.* 2016;107(7):1039–1046. https://doi.org/10.1111/cas.12966.
24. Doi T, Shitara K, Naito Y, Shimomura A, Fujiwara Y, Yonemori K et al. Safety, pharmacokinetics, and antitumour activity of trastuzumab deruxtecan (DS-8201), a HER2-targeting antibody-drug conjugate, in patients with advanced breast and gastric or gastro-oesophageal tumours: a phase 1 dose-escalation study. *Lancet Oncol.* 2017;18(11):1512–1522. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30604-6.
25. Yin O, Iwata H, Lin CC, Tamura K, Watanabe J, Wada R et al. Exposure-Response Relationships in Patients With HER2-Positive Metastatic Breast Cancer and Other Solid Tumors Treated With Trastuzumab Deruxtecan. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;110(4):986–996. https://doi.org/10.1002/cpt.2291.
26. Tamura K, Tsurutani J, Takahashi S, Iwata H, Krop IE, Redfern C et al. Trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) in patients with advanced HER2-positive breast cancer previously treated with trastuzumab emtansine: a dose-expansion, phase 1 study. *Lancet Oncol.* 2019;20(6):816–826. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30097-X.
27. Modi S, Saura C, Yamashita T, Park YH, Kim SB, Tamura K et al.; DESTINY-Breast01 Investigators. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(7):610–621. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1914510.
28. Saura C, Modi S, Krop I, Park YH, Kim S, Tamura K et al. 279P – Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in patients with HER2-positive metastatic breast cancer

(MBC): Updated survival results from a phase II trial (DESTINY-Breast01). *Ann Oncol*. 2021;32(Suppl. 5):S485–S486. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.562.
29. Hamilton E, Hurvitz SA, Im SA, Iwata H, Curigliano G, Kim SB et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) vs trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients (pts) with HER2+ metastatic breast cancer (mBC): Updated survival results of DESTINY-Breast03. *J Clin Oncol*. 2024;42(16 Suppl):1025. https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.1025.
30. Hurvitz SA, Hegg R, Chung WP, Wei-Pang, Im SA, Jacot W et al. Abstract GS2-02: GS2-02 Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: Updated survival results of the randomized, phase 3 study DESTINY-Breast03. *Cancer Res*. 2023;83(5 Suppl):GS2-02. https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS22-GS2-02.
31. Cortés J, Kim SB, Chung WP, Im SA, Park YH, Hegg R et al.; DESTINY-Breast03 Trial Investigators. Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(12):1143–1154. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2115022.
32. Nguyen A, Nguyen A, Dada OT, Desai PD, Ricci JC, Godbole NB et al. Leptomeningeal Metastasis: A Review of the Pathophysiology, Diagnostic Methodology, and Therapeutic Landscape. *Curr Oncol*. 2023;30(6):5906–5931. https://doi.org/10.3390/curroncol30060442.
33. Le Rhun E, Preusser M, van den Bent M, Andratschke N, Weller M. How we treat patients with leptomeningeal metastases. *ESMO Open*. 2019;4(Suppl. 2):e000507. https://doi.org/10.1136/esmoopen-2019-000507.
34. de Bernardi A, Bachelot T, Larrouquère L. Long-term response to sequential anti-HER2 therapies including trastuzumab-deruxtecan in a patient with HER2-positive metastatic breast cancer with leptomeningeal metastases: a case report and review of the literature. *Front Oncol*. 2024;13:1210873. https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1210873.
35. Bachelot T, Romieu G, Campone M, Diéras V, Cropet C, Dalenc F et al. Lapatinib plus capecitabine in patients with previously untreated brain metastases from HER2-positive metastatic breast cancer (LANDSCAPE): a single-group phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2013;14(1):64–71. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70432-1.
36. Sutherland S, Ashley S, Miles D, Chan S, Wardley A, Davidson N et al. Treatment of HER2-positive metastatic breast cancer with lapatinib and capecitabine in the lapatinib expanded access programme, including efficacy in brain metastases--the UK experience. *Br J Cancer*. 2010;102(6):995–1002. https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605586.
37. Wilcox JA, Li MJ, Boire AA. Leptomeningeal Metastases: New Opportunities in the Modern Era. *Neurotherapeutics*. 2022;19(6):1782–1798. https://doi.org/10.1007/s13311-022-01261-4.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Р.А. Мурашко, А.Ю. Горяинова**
Написание текста – **А.Ю. Горяинова**
Сбор и обработка материала – **О.И. Кирсанова, О.А. Гончарова**
Обзор литературы – **А.Ю. Горяинова**
Анализ материала – **С.В. Шаров, А.Ю. Горяинова, О.И. Кирсанова**
Редактирование – **Р.А. Мурашко, С.В. Шаров**
Утверждение окончательного варианта статьи – **Р.А. Мурашко**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Roman A. Murashko, Alla Yu. Goryainova**
Text development – **Alla Yu. Goryainova**
Collection and processing of material – **Olga I. Kirsanova, Olesya A. Goncharova**
Literature review – **Alla Yu. Goryainova**
Material analysis – **Sergey V. Sharov, Alla Yu. Goryainova, Olga I. Kirsanova**
Editing – **Roman A. Murashko, Sergey V. Sharov**
Approval of the final version of the article – **Roman A. Murashko**

Согласие пациентов на публикацию: пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patient signed informed consent regarding publishing their data.

Информация об авторах:

Горяинова Алла Юрьевна, заведующая координационным отделом противоопухолевой лекарственной терапии, Клинический онкологический диспансер №1; 350040, Россия, Краснодар, ул. Димитрова, д. 146; ассистент кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; mashelueva@yandex.ru
Шаров Сергей Викторович, к.м.н., заместитель главного врача по лекарственному обеспечению, Клинический онкологический диспансер №1; 350040, Россия, Краснодар, ул. Димитрова, д. 146; ассистент кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; dr_sch@mail.ru
Кирсанова Ольга Игоревна, врач-радиолог отдела лучевой диагностики, Клинический онкологический диспансер №1; 350040, Россия, Краснодар, ул. Димитрова, д. 146; igorevna-best@mail.ru
Гончарова Олеся Алексеевна, заведующая дневным стационаром противоопухолевой лекарственной терапии, Клинический онкологический диспансер №1; 350040, Россия, Краснодар, ул. Димитрова, д. 146; domosedka81@yandex.ru
Мурашко Роман Алексеевич, д.м.н., главный врач, Клинический онкологический диспансер №1; 350040, Россия, Краснодар, ул. Димитрова, д. 146; доцент кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; kkod@kkod.ru

Information about the authors:

Alla Yu. Goryainova, Medical Oncologist, Head of the Coordination Department of Antitumor Drug Therapy, Clinical Oncologic Dispensary No. 1; 146, Dimitrov St., Krasnodar, 350040, Russia; Assistant of the Department of Oncology with the Course of Thoracic Surgery, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; mashelueva@yandex.ru
Sergey V. Sharov, Cand. Sci. (Med.), Deputy Head for Drug Supply, Clinical Oncologic Dispensary No. 1; 146, Dimitrov St., Krasnodar, 350040, Russia; Russia Assistant of the Department of Oncology with the Course of Thoracic Surgery, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; dr_sch@mail.ru
Olga I. Kirsanova, Radiologist, Clinical Oncologic Dispensary No. 1; 146, Dimitrov St., Krasnodar, 350040, Russia; igorevna-best@mail.ru
Olesya A. Goncharova, Medical Oncologist, Head of the Day Patient Department of Antitumor Drug Therapy, Clinical Oncologic Dispensary No. 1; 146, Dimitrov St. Krasnodar, 350040, Russia; domosedka81@yandex.ru
Roman A. Murashko, Dr. Sci. (Med.), Head, Clinical Oncologic Dispensary No. 1; 146, Dimitrov St., Krasnodar, 350040, Russia; Associate Professor of the Department of Oncology with a Course of Thoracic Surgery, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; kkod@kkod.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-228

Оригинальная статья / Original article

Особенности лекарственного лечения пациентов с немелкоклеточным раком легкого с мутацией EGFR L858R в 21-м экзоне

М.О. Мандрина[1]✉, https://orcid.org/0000-0001-7879-614X, minavasya@yandex.ru
Т.Д. Барболина[1,2], https://orcid.org/0000-0002-4548-1026, Katan4ik@list.ru
Л.Ю. Владимирова[3], https://orcid.org/0000-0002-4822-5044
А.Э. Сторожакова[3], https://orcid.org/0000-0003-0965-0264
К.К. Лактионов[1,4], 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 университет медицины (РосУниМед); 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

[3] Национальный медицинский исследовательский центр онкологии; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 6

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

Резюме

Введение. Монотерапия ингибиторами тирозинкиназы (ИТК) EGFR приводит к худшему прогнозу для пациентов с мутацией 21-го экзона L858R, чем для пациентов с экзоном 19 Del. Таким образом, поиск альтернативных лекарственных стратегий, улучшающих результаты лечения пациентов, имеющих НМРЛ с мутацией L858R, является актуальной проблемой. В данной статье представлены предварительные результаты экспериментального исследования эффективности химиотерапии, интегрированной в таргетную антиEGFR-терапию пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) с мутацией в 21-м экзоне гена EGFR.

Цель. Улучшить результаты выживаемости без прогрессирования I линии терапии пациентов, имеющих НМРЛ с мутацией L858R.

Материалы и методы. С 2015 по 2021 г. в исследование включено 23 пациента с метастатическим НМРЛ с мутацией L858R в 21-м экзоне для I линии лечения. Пациенты получали первые 2 мес. терапию ингибиторами тирозинкиназы с последующим прекращением приема таргетных препаратов и получением 3 курсов химиотерапии по схеме «паклитаксел и карбоплатин». Далее возобновлялась таргетная терапия до прогрессирования заболевания. Период наблюдения составил 36 мес.

Результаты. Частота объективного ответа (ЧОО) составила 59,1%. Медиана выживаемости без прогрессирования – 23 мес. [95% ДИ: 16–36]. У 4 (18,1%) пациентов развилась токсичность 3–4-й степени на фоне химиотерапии, в связи с чем у одного пациента был отменен 3-й курс химиотерапии. Из-за токсичности на фоне таргетной терапии у 1 пациента выполнена редукция дозы гефитиниба и у 1 пациента произошла смена препарата с гефитиниба на афатиниб.

Выводы. Предварительные результаты нашего исследования показали, что интегрирование химиотерапии в таргетное лечение данной категории пациентов может стать новой достойной опцией, позволяющей увеличить медиану ВБП.

Ключевые слова: НМРЛ, таргетная терапия, интегрированная химиотерапия, гефитиниб, афатиниб, мутация L858R, 21-й экзон

Для цитирования: Мандрина МО, Барболина ТД, Владимирова ЛЮ, Сторожакова АЭ, Лактионов КК. Особенности лекарственного лечения пациентов с немелкоклеточным раком легкого с мутацией EGFR L858R в 21-м экзоне. *Медицинский совет*. 2024;18(10):54–59. https://doi.org/10.21518/ms2024-228.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The therapeutic features of EGFR L858R exon 21 mutation in non-small cell lung cancer

Maryana O. Mandrina[1]✉, https://orcid.org/0000-0001-7879-614X, minavasya@yandex.ru
Tatyana D. Barbolina[1,2], https://orcid.org/0000-0002-4548-1026, Katan4ik@list.ru
Liubov Yu. Vladimirova[3], https://orcid.org/0000-0002-4822-5044
Anna E. Storozhakova[4], https://orcid.org/0000-0003-0965-0264
Konstantin K. Laktionov[1,4], 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] Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

[3] National Medical Research Center of Oncology; 63, 14th Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia

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

Abstract

Introduction. Monotherapy with EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs) results in a worse prognosis for patients with the exon 21 L858R mutation than for patients with exon 19 Del. Thus, the search for alternative drug strategies that improve treatment outcomes for patients with NSCLC with the L858R mutation is an urgent problem. This article presents preliminary results

© Мандрина МО, Барболина ТД, Владимирова ЛЮ, Сторожакова АЭ, Лактионов КК, 2024

of a pilot study of the effectiveness of chemotherapy integrated into targeted anti-EGFR therapy for patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) with a mutation in exon 21 of the EGFR gene.
Aim. To improve progression-free survival results on first-line therapy in patients with NSCLC with the L858R mutation.
Materials and methods. From 2015 to 2021 23 patients were included in the study with advanced L858R 21 exon mutation NSCLC for the first line of treatment. Patients received TKI therapy for the first 2 months, followed by discontinuation of targeted therapy and receiving 3 courses of paclitaxel and carboplatin. Target therapy was then resumed until disease progression. The follow up period was 36 months.
Results. The objective response rate (ORR) was 59.1%. Median progression-free survival 23 months [95% CI: 16–36]. Four (18.1%) patients developed grade 3-4 toxicity during chemotherapy, and therefore the 3rd course of chemotherapy was canceled in one patient. Due to toxicity during targeted therapy, gefitinib dose was reduced in one patient and the drug was changed from gefitinib to afatinib in the other one patient.
Conclusion. Preliminary results of our study showed that integrating chemotherapy into targeted treatment for this category of patients may become a new worthy option to increase median PFS.

Keywords: NSCLC, targeted therapy, integrated chemotherapy, gefitinib, afatinib, L858R mutation, exon 21

For citation: Mandrina MO, Barbolina TD, Vladimirova LYu, Storozhakova AE, Laktionov KK. The therapeutic features of EGFR L858R exon 21 mutation in non-small cell lung cancer. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(10):54–59. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-228.

Conflict of interests: authors declare no conflict of interests.

ВВЕДЕНИЕ

Рак легкого представляет собой собирательную группу злокачественных новообразований, исходящих из эпителия бронхов и альвеол. В структуре онкопатологий занимает второе место по заболеваемости в мире и первое место по смертности. Всего в мире в 2022 г. зарегистрировано 2,5 млн новых случаев, из которых 57 421 зарегистрировано на территории Российской Федерации. От рака легкого погибло в 2022 г. 1,8 млн человек в мире и 46 443 в РФ [1, 2]. Таким образом, рак легкого – это заболевание повышенной социальной значимости, а разработка новых стратегий терапии является важной и ответственной задачей профильных специалистов.

Чаще всего рак легкого представлен немелкоклеточными гистологическими вариантами, из которых одним из самых распространенных является аденокарцинома [3, 4]. От 20 до 50% аденокарцином в зависимости от этнической принадлежности пациента имеют мутации в гене EGFR.

Основными вариантами мутаций EGFR, встречающимися у пациентов с НМРЛ, являются делеция в 19-м экзоне и точечная мутация L858R в 21-м экзоне. Они составляют более 80% от всех обнаруживаемых драйверных изменений в гене EGFR и считаются чувствительными к ингибиторам тирозинкиназы (ИТК) [5]. Но несмотря на то, что обе эти мутации лечатся как единая болезнь, мутация L858R при подгрупповом анализе многих исследований показывает худший ответ и отдаленные результаты при использовании таргетной терапии по сравнению с мутацией del19ex [6].

Почему так происходит? Причина различного ответа этих двух мутаций на терапию ИТК кроется в их биологических особенностях. Обе мутации дестабилизируют неактивную форму рецептора EGFR. Это приводит к повышенной димеризации рецептора, и, как следствие, возрастает активность катализирующего киназного фермента по сравнению с белком EGFR дикого типа. То есть рецептор становится активным.

Однако стабильность активной формы различается между этими двумя мутациями: αC-спираль del19ex имеет ограниченную возможность движения, что делает ее более стабильной в активной форме. В то время как наличие мутации L858R вызывает нестабильность неактивной формы путем замены лейцина на положительно заряженный аргинин, что нарушает гидрофобные связи. Следовательно, мутантный белок EGFR L858R легче принимает активную конформацию, чем неактивную, но в отличие от мутантного белка del19ex не обладает способностью ее стабильно сохранять.

Поскольку ИТК EGFR связываются с киназным доменом, только когда он находится в активной форме, то мутации, стабилизирующие EGFR в таком состоянии, повышают чувствительность к ИТК.

Исходя из этого, наличие мутации del19ex облегчает связывание с ИТК, что способствует лучшему ответу на лечение при более низких дозах ИТК, в то время как мутация L858R эту способность снижает, являясь причиной, как правило, более худших результатов терапии [7–10].

В клинических исследованиях антиEGFR-монотерапия, независимо от использования ИТК первого, второго или третьего поколения, приводит к худшему прогнозу для пациентов с мутацией 21-го экзона L858R, чем для пациентов с экзоном 19 Del, с различиями в медиане выживаемости без прогрессирования от 4 до 7 мес. [11–15].

Таким образом, поиск альтернативных лекарственных стратегий, улучшающих результаты лечения пациентов, имеющих НМРЛ с мутацией L858R, является актуальной нерешенной проблемой. Одним из вариантов подобной стратегии является интеграция химиотерапии в таргетную терапию данной категории пациентов. **Цель** – улучшить результаты выживаемости без прогрессирования I линии терапии пациентов, имеющих НМРЛ с мутацией L858R.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С 2015 по 2021 г. в экспериментальную группу лечения было включено 23 пациента, имеющих метастатическую аденокарциному легкого, ранее не получавших лечение или имеющих прогрессирование заболевания после лечения локальных и местно-распространенных форм,

с подтвержденной мутацией L858R в 21-м экзоне. Лечение проводилось на базе НМИЦ онкологии Н.Н. Блохина и НМИЦ онкологии Минздрава России (Ростов-на-Дону).

Пациенты получали ИТК первого (гефитиниб, эрлотиниб) или второго поколения (афатиниб) первые 2 мес. лечения. Затем прием таргетного препарата прекращался на 14 дней. В случае отсутствия прогрессирования заболевания далее пациенты получали 3 курса химиотерапии по схеме «паклитаксел 175 мг/м^2 + карбоплатин AUC5» со стандартным интервалом в 21 день. Производилась повторная оценка эффекта и через 14 дней от окончания химиотерапии возобновлялась таргетная терапия изначальным препаратом. Характеристика пациентов представлена в *таблице*.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У 1 из 23 пациентов наблюдалось прогрессирование болезни на первом блоке таргетной терапии, таким образом, первичная резистентность составила 4,3% от общего числа пациентов. В дальнейшие статистические расчеты данный пациент не включался. Пациенты получили стандартную диагностику заболевания перед началом лечения, у всех пациентов мутация EGFR было определена методом ПЦР по опухолевому материалу. По локализации заболевание одинаково часто встречалось как в правом, так в левом легком.

У всех пациентов опухоль гистологически была представлена аденокарциномой. Подавляющее большинство пациентов (21 пациент – 95,5%) получали в качестве таргетной терапии гефитиниб, 1 пациент (4,5%) принимал афатиниб.

У 4 (18,1%) пациентов развилась токсичность 3–4-й степени на фоне химиотерапии, у одного из которых в связи с этим был отменен 3-й курс интегрированной химиотерапии. У одного пациента выполнена редукция дозы гефитиниба также из-за токсичности и у 1 пациента произошла смена препарата с гефитиниба на афатиниб из-за токсичности.

Самыми частыми нежелательными явлениями были – дерматологическая (у 10 пациентов – 45,5%) и общая токсичность (у 10 пациентов – 45,5%), в которую входила астения, артралгия и миалгия.

У 3 пациентов (13,6%) частичный ответ наблюдался в течение первых 2 мес. приема таргетного препарата. После курсов интегрированной химиотерапии частичный ответ был установлен у 8 пациентов и составлял 36,4%, у 14 (63,6%) пациентов после окончания химиотерапии была отмечена стабилизация ответа. Прогрессирования на фоне химиотерапии не было. В дальнейшем на фоне второго блока приема таргетного препарата у 2 (9,1%) пациентов частичный ответ реализовался в полный, у 5 пациентов со стабилизацией процесса после химиотерапии и первого блока таргетного лечения удалось добиться частичного ответа.

Таким образом, на фоне экспериментального лечения полная регрессия опухоли отмечена у 2 (9,1%) пациентов, частичный ответ отмечен у 11 (50%) и у 9 (40,9%) пациентов – стабилизация. Продолжительность наблюдения за пациентами составила 36 мес. Медианное время до прогрессирования в экспериментальной группе составило 23 [95% ДИ: 16–36] мес. На *рис. 1* представлена медиана выживаемости без прогрессирования.

На *рис. 2* представлены данные об общей выживаемости, 1-летняя общая выживаемость составила 90,9%, 2-летняя общая выживаемость – 86,4%.

Учитывая предварительные положительные результаты, планируется анализ медианы общей выживаемости и сравнение с контрольной группой пациентов, получавших только таргетную терапию.

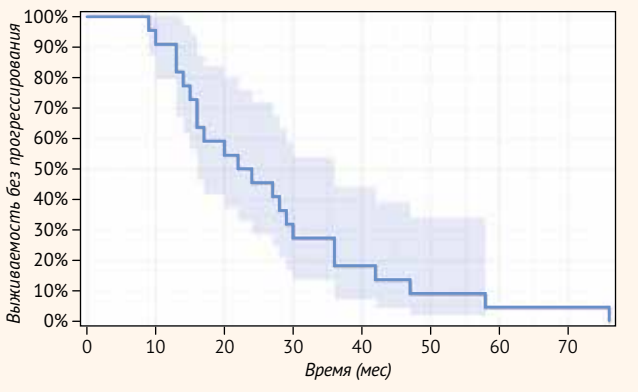
ОБСУЖДЕНИЕ

Первые попытки добавить химиотерапию в том или ином ее варианте к ИТК первого поколения начали предприниматься более 15 лет назад. Эффективность платиновых дуплетов в комбинации с эрлотинибом или гефитинибом по сравнению с химиотерапией плюс плацебо была изучена в целом ряде клинических исследований. Некоторые из них оказались негативными, такие как TRIBUTE,

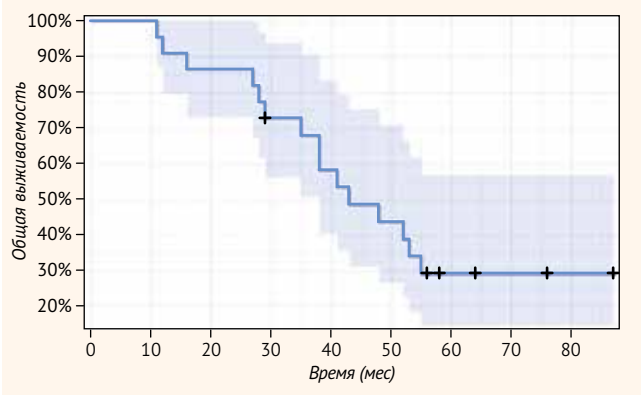
● ***Таблица.*** Характеристика пациентов, включенных в исследование интегрированной химиотерапии в антиEGFR-таргетную терапию немелкоклеточным раком легкого
● ***Table.*** Characteristics of patients included in the study of chemotherapy integrated in anti-EGFR-targeted therapy for non-small cell lung cancer

Параметр	N (%), n = 22
• Средний возраст	63,5 (60–70,8)
Пол	
• Мужчины	7 (31,8%)
• Женщины	15 (68,2%)
Статус курения	
• Никогда не курили	14 (63,6%)
• Бывшие курильщики	6 (27,3%)
• Продолжают курить	2 (9,1%)
Локализация опухоли	
• Периферическая	15 (68,2%)
• Центральная	7 (31,8%)
Стадия (впервые установленная)	
• I стадия	3 (13,6%)
• II стадия	1 (4,5%)
• III стадия	3 (13,6%)
• IV стадия	15 (68,3%)

● ***Рисунок 1.*** Кривая Каплана – Майера выживаемости без прогрессирования у пациентов, включенных в исследование химиотерапии, интегрированной в антиEGFR-таргетную терапию НМРЛ
● ***Figure 1.*** Kaplan – Mayer curve of progression-free survival



● ***Рисунок 2.*** Кривая Каплана – Майера общей выживаемости
● ***Figure 2.*** Kaplan – Mayer curve of overall survival



TALENT, INTACT-1, INTACT-2 [16–19]. Важно отметить, что ни в одном из этих исследований отбор не осуществлялся на основании молекулярно-генетического статуса, таким образом, наличие мутации EGFR не являлось обязательным условием для включения. И хотя результаты не показали никаких преимуществ от добавления таргетной терапии в общей когорте пациентов, но для части из них, например, некурящих и имеющих опухоль, которая по гистологическому подтипу является аденокарциномой, улучшение показателей ВБП и ОВ при комбинированной лекарственной терапии было достигнуто. Вероятно, это связано с тем, что опухоли подобной характеристики чаще оказывались EGFR-мутированными. Причины разочаровывающих результатов до конца не ясны. Среди возможных причин указываются доклинически доказанная способность ИТК влиять на клеточный цикл, тем самым снижая противоопухолевую активность химиотерапии, а также различные другие варианты лекарственного антагонизма [20], но несмотря на необнадеживающие результаты предыдущих исследований, есть целый ряд работ, показавших явное преимущество в результатах мВБП и мОВ комбинации химиотерапии и ИТК по сравнению со стандартным подходом.

Так, в исследовании FASTACT-2 пациенты были разделены на 2 группы: первая получала гемцитабин в 1-й и 8-й день + карбоплатин/цисплатин в 1-й день каждые 4 нед. с интегрированной таргетной терапией эрлотинибом с 15-го по 28-й день каждого цикла. Вторая группа получала химиотерапию и плацебо. В исследование допускались пациенты независимо от статуса мутации EGFR. Ожидаемо выигрыш наблюдался только у EGFR-мутированной подгруппы, медиана ВБП составила 16,8 и 6,9 мес. по группам соответственно. Медиана ОВ в группе экспериментального лечения составила 31,8 мес., в контрольной группе – 20,6 мес. [21].

В исследование II фазы CALGB 30406 также включались пациенты независимо от мутационного статуса, впоследствии поделенные на 2 группы, одна из которых получала платиновый дуплет с эрлотинибом, вторая – эрлотиниб в монорежиме. Как и в предыдущем исследовании, было достигнуто улучшение ВБП (14,1 против 17,2 мес.) и ОВ (31,3 против 38,1 мес.) у пациентов, несущих мутацию EGFR [22].

Исследование NEJ005 – одно из первых, где наличие мутации EGFR являлось критерием включения. Первая группа пациентов получала пеметрексед и карбоплатин с гефитинибом конкурентно, а вторая изначально получала пеметрексед и карбоплатин с последующим переходом на гефитиниб в качестве поддерживающей терапии. Уровень объективного ответа был схожим в обеих группах, но конкурентный вариант лечения повысил медианы ВБП и ОВ (17,5 против 15,3 мес. (p = 0,13) и 41,9 против 30,7 мес. соответственно (p = 0,036)). Учитывая достойные результаты исследования, было бы интересно обратиться к подгрупповому анализу.

Медиана ВБП у пациентов на конкурентном варианте лечения не имеет серьезных отличий в зависимости от типа мутации. При мутации L858R она даже несколько выше (18,6 мес.), чем при del19ex (15,9 мес.). Также мВБП у пациентов, опухоль которых несет del19ex, почти одинаковая (15,9 мес. в группе с конкурентным лечением и 15,4 мес. в группе с последовательным лечением), но вот медиана ОВ при этом имеет серьезные статистически значимые отличия в пользу конкурентного варианта лечения (45,3 мес. против 33,3 мес.).

Любопытное наблюдение, что при мутации L858R наблюдается абсолютно обратное явление – очевидная разница в мВБП в зависимости от вида лечения (18,6 против 11,9 мес.) при достаточно скромном выигрыше по мОВ (31,4 против 28,9 мес.). Данные о лечении после прогрессирования предоставлены без стратификации пациентов по типу мутации, поэтому сказать, какое именно лечение в процентном соотношении потом получали пациенты с мутацией L858R, не представляется возможным, и могла ли предшествующая терапия оказать негативное влияние на чувствительность к последующим линиям, тоже сказать сложно.

Но, анализируя имеющиеся данные, можно отметить, что одновременное использование разных терапевтических опций в случае наличия мутации L858R в опухоли все-таки не кажется убедительно выигрышным по сравнению с подходом чередования химиотерапевтического и таргетного агента [23].

В исследовании NEJ009 также изучалась комбинация пеметрекседа/карбоплатина с гефитинибом, но оно имело несколько другой дизайн. Все пациенты были рандомизированы на 2 группы, одна из которых получала комбинацию гефитиниба и химиотерапевтический режим, другая – монотерапию гефитинибом. Медиана ВБП достигла 20 мес. при комбинированном подходе, у пациентов с мутацией L858R показатель несколько ниже. Среднее время выживаемости, 2-летняя выживаемость и 5-летняя выживаемость составили 38,5 мес., 69 и 34% для группы гефитиниба и 49,0 мес., 77,1 и 39% для группы комбинации соответственно (HR, 0,822; 95% ДИ, 0,639–1,058; p = 0,127). В анализе подгрупп преимущество ОВ для GCP и гефитиниба было сопоставимым в общей популяции пациентов, включая тип мутации активации EGFR и места метастазирования. Тем не менее между пациентами мужского и женского пола наблюдались большие численные различия между группами для общей выживаемости.

Пятилетнее ограниченное среднее время выживаемости (RMST) для группы комбинации было более длительным, чем для группы монотерапии гефитинибом (43,6 против 38,6 мес., p = 0,017). Пятилетний период анализа

RMST показал, что применение комбинированной химио-таргетной терапии действительно было связано с 5-месячным улучшением общей выживаемости. Эта тенденция также сохранялась при семилетнем периоде: для группы комбинированной химио-таргетной терапии он был дольше, чем для группы монотерапии гефитинибом (51,6 против 45,3 мес., p = 0,037). Анализ RMST в течение семилетнего периода наблюдения показал статистически значимое преимущество в 6,3-месячной выживаемости, связанное с комбинированным лекарственным лечением [24].

Другой подход к комбинированной терапии был продемонстрирован в японском исследовании II фазы. Экспериментальная группа пациентов получала гефитиниб с 1-го по 56-й день, затем после двухнедельного перерыва были назначены три цикла ХТ цисплатина (80 мг/м^2) и доцетаксела (60 мг/м^2) в дни 71, 92 и 113. После 3 курсов химиотерапии возобновлялась терапия гефитинибом до прогрессирования. В качестве первичной конечной точки была выбрана 2-летняя выживаемость без прогрессирования. В исследовании было проанализировано 33 пациента, из которых 12 достигли двухлетней ВБП, 1-, 2-, 3- и 5-летние показатели составили 67,0, 40,2, 36,9 и 22,0% соответственно, а медиана ВБП составила 19,5 мес.

Показатели 1-, 2-, 3- и 5-летней общей выживаемости составили 90,6, 71,9, 64,8 и 36,5% соответственно, а медиана ОВ – 48,0 мес. Таким образом, результат исследования положительный, но отсутствие подгруппового анализа требует более детального изучения данного подхода для пациентов с мутацией L858R в 21-м экзоне [25].

ВЫВОДЫ

Таким образом, анализируя результаты нашего исследования, а также схожих мировых исследований, становится явным тот факт, что наилучшая тактика лечения пациентов, больных немелкоклеточным раком легкого, имеющим мутацию L858R в 21-м экзоне, все еще не определена. Несмотря на успехи монотерапии таргетными препаратами для EGFRmut-опухолей, очевидно различие в ответах на лечение и в клинических исходах в зависимости от вида чувствительной мутации, а также то, что для опухолей с мутацией L858R монотерапии ИТК может быть недостаточно для реализации максимального терапевтического эффекта. Предварительными результатами нашего исследования мы показали, что интегрирование химиотерапии в таргетное лечение данной категории пациентов может стать новой достойной опцией, позволяющей как увеличить медиану ВБП, так и, возможно, статистически значимо медиану общей выживаемости.

Поступила / Received 02.12.2023
Поступила после рецензирования / Revised 12.02.2024
Принята в печать / Accepted 08.05.2024

Список литературы / References

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F. *Global Cancer Observatory: Cancer Today.* Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2024. Available at: https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/900-world-fact-sheet.pdf.
2. Каприн АД, Старинский ВВ, Шахзадова АО (ред.). *Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году.* М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2023. 254 с. Режим доступа: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2023/08/sop-2022-el.versiya_compressed.pdf.
3. Patel JN, Ersek JL, Kim ES. Lung cancer biomarkers, targeted therapies and clinical assays. *Transl Lung Cancer Res.* 2015;4(5):503–514. https://doi.org/10.3978%2Fj.issn.2218-6751.2015.06.02.
4. Sauter JL, Dacic S, Galateau-Salle F, Attanoos RL, Butnor KJ, Churg A et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Pleura: Advances Since the 2015 Classification. *J Thorac Oncol.* 2022;17(5):608–622. https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.12.014.
5. Choi HY, Chang JE. Targeted Therapy for Cancers: From Ongoing Clinical Trials to FDA-Approved Drugs. *Int J Mol Sci.* 2023;24(17):13618. https://doi.org/10.3390/ijms241713618.
6. Zhang Y, Sheng J, Kang S, Fang W, Yan Y, Hu Z et al. Patients with exon 19 deletion were associated with longer progression-free survival compared to those with L858R mutation after first-line EGFR-TKIs for advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *PLoS ONE.* 2014;9(9):e107161. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0107161.
7. Tamirat MZ, Koivu M, Elenius K, Johnson MS. Structural characterization of EGFR exon 19 deletion mutation using molecular dynamics simulation. *PLoS ONE.* 2019;14(9):e0222814. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222814.
8. Yun CH, Boggon TJ, Li Y, Woo MS, Greulich H, Meyerson M, Eck MJ. Structures of lung cancer-derived EGFR mutants and inhibitor complexes: mechanism of activation and insights into differential inhibitor sensitivity. *Cancer Cell.* 2007;11(3):217–227. https://doi.org/10.1016/j.ccr.2006.12.017.
9. Carey KD, Garton AJ, Romero MS, Kahler J, Thomson S, Ross S et al. Kinetic analysis of epidermal growth factor receptor somatic mutant proteins shows increased sensitivity to the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, erlotinib. *Cancer Res.* 2006;66(16):8163–8171. https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-06-0453.
10. Kobayashi Y, Mitsudomi T. Not all epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer are created equal: Perspectives for individualized treatment strategy. *Cancer Sci.* 2016;107(9):1179–1186. https://doi.org/10.1111/cas.12996.
11. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(2):113–125. https://doi.org/10.1056/nejmoa1713137.
12. Park K, Tan EH, O'Byrne K, Zhang L, Boyer M, Mok T et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(5):577–589. https://doi.org/10.1016/s1470-2045(16)30033-x.
13. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(2):121–128. https://doi.org/10.1016/s1470-2045(09)70364-x.
14. Wu YL, Saijo N, Thongprasert S, Yang JC, Han B, Margono B et al. Efficacy according to blind independent central review: Post-hoc analyses from the phase III, randomized, multicenter, IPASS study of first-line gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in Asian patients with EGFR mutation-positive advanced NSCLC. *Lung Cancer.* 2017;104:119–125. https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2016.11.022.
15. Wu YL, Cheng Y, Zhou X, Lee KH, Nakagawa K, Niho S et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(11):1454–1466. https://doi.org/10.1016/s1470-2045(17)30608-3.
16. Herbst RS, Prager D, Hermann R, Fehrenbacher L, Johnson BE, Sandler A et al. TRIBUTE: a phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(25):5892–5899. https://doi.org/10.1200/jco.2005.02.840.
17. Gatzemeier U, Pluzanska A, Szczesna A, Kaukel E, Roubec J, De Rosa F et al. Phase III study of erlotinib in combination with cisplatin and gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: the Tarceva Lung Cancer Investigation Trial. *J Clin Oncol.* 2007;25(12):1545–1552. https://doi.org/10.1200/jco.2005.05.1474.
18. Giaccone G, Herbst RS, Manegold C, Scagliotti G, Rosell R, Miller V et al. Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial-INTACT 1. *J Clin Oncol.* 2004;22(5):777–784. https://doi.org/10.1200/jco.2004.08.001.
19. Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH, Natale RB, Miller V, Manegold C et al. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial – INTACT 2. *J Clin Oncol.* 2004;22(5):785–794. https://doi.org/10.1200/jco.2004.07.215.
20. Yamaguchi H, Hsu JL, Chen CT, Wang YN, Hsu MC, Chang SS et al. Caspase-independent cell death is involved in the negative effect of EGF receptor

inhibitors on cisplatin in non-small cell lung cancer cells. *Clin Cancer Res*. 2013;19(4):845–854. https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-12-2621.
21. Dudnik E, Lopategui J, Chevarie-Davis M, Natale RB. Combined chemotherapy (CT) and erlotinib (E) as a first-line treatment of EGFRmutated (EGFR M) NSCLC. *J Clin Oncol*. 2014;32(15):e19076. https://doi.org/10.1200/jco.2014.32.15_suppl.e19076.
22. Jänne PA, Wang X, Socinski MA, Crawford J, Stinchcombe TE, Gu L et al. Randomized phase II trial of erlotinib alone or with carboplatin and paclitaxel in patients who were never or light former smokers with advanced lung adenocarcinoma: CALGB 30406 trial. *J Clin Oncol*. 2012;30(17):2063–2069. https://doi.org/10.1200/jco.2011.40.1315.
23. Oizumi S, Sugawara S, Minato K, Harada T, Inoue A, Fujita Y et al. Updated survival outcomes of NEJ005/TCOG0902: a randomised phase II study of concurrent versus sequential alternating gefitinib and chemotherapy in previously untreated non-small cell lung cancer with sensitive EGFR mutations. *ESMO Open*. 2018;3(2):e000313. https://doi.org/10.1136/esmoopen-2017-000313.
24. Miyauchi E, Morita S, Nakamura A, Hosomi Y, Watanabe K, Ikeda S et al. Updated Analysis of NEJ009: Gefitinib-Alone Versus Gefitinib Plus Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer With Mutated EGFR. *J Clin Oncol*. 2022;40(31):3587–3592. https://doi.org/10.1200/jco.21.02911.
25. Kanda S, Horinouchi H, Fujiwara Y, Nokihara H, Yamamoto N, Sekine I et al. Cytotoxic chemotherapy may overcome the development of acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs) therapy. *Lung Cancer*. 2015;89(3):287–293. https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2015.06.016.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **М.О. Мандрина, К.К. Лактионов**
Концепция и дизайн исследования – **М.О. Мандрина, К.К. Лактионов**
Написание текста – **М.О. Мандрина, Т.Д. Барболина**
Сбор и обработка материала – **М.О. Мандрина, К.К. Лактионов, Л.Ю. Владимирова, А.Э. Сторожакова**
Обзор литературы – **М.О. Мандрина, К.К. Лактионов, Т.Д. Барболина**
Анализ материала – **М.О. Мандрина, К.К. Лактионов**
Статистическая обработка – **М.О. Мандрина**
Редактирование – **К.К. Лактионов, Т.Д. Барболина, Л.Ю. Владимирова**
Утверждение окончательного варианта статьи – **К.К. Лактионов, Л.Ю. Владимирова**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Maryana O. Mandrina, Konstantin K. Laktionov**
Study concept and design – **Maryana O. Mandrina, Konstantin K. Laktionov**
Text development – **Maryana O. Mandrina, Tatyana D. Barbolina**
Collection and processing of material – **Maryana O. Mandrina, Konstantin K. Laktionov, Anna E. Storozhakova, Liubov Yu. Vladimirova**
Literature review – **Maryana O. Mandrina, Konstantin K. Laktionov, Tatyana D. Barbolina**
Material analysis – **Maryana O. Mandrina, Konstantin K. Laktionov**
Statistical processing – **Maryana O. Mandrina**
Editing – **Konstantin K. Laktionov, Tatyana D. Barbolina, Liubov Yu. Vladimirova**
Approval of the final version of the article – **Konstantin K. Laktionov, Liubov Yu. Vladimirova**

Информация об авторах:

Мандрина Марьяна Олеговна, аспирант онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №3, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; minavasya@yandex.ru
Барболина Татьяна Дмитриевна, к.м.н., врач-онколог, научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №3, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ассистент кафедры онкологии лечебного факультета Научно-образовательного института «Высшая школа клинической медицины имени Н.А. Семашко», Российский университет медицины (РосУниМед); 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; Katan4ik@list.ru
Владимирова Любовь Юрьевна, д.м.н., профессор, заведующая отделом лекарственного лечения опухолей, заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 6
Сторожакова Анна Эдуардовна, к.м.н., врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 6
Лактионов Константин Константинович, д.м.н., первый заместитель директора, заведующий онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №3, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; исполняющий обязанности заведующего кафедрой онкологии и лучевой терапии лечебного факультета, 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

Information about the authors:

Maryana O. Mandrina, Postgraduate Student of Department of Antitumor Drug Therapy No. 3, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; minavasya@yandex.ru
Tatyana D. Barbolina, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Researcher, Department of Antitumor Drug Therapy No. 3, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; Assistant, Department of Oncology, Medical Faculty, Scientific and Educational Institute "Higher School of Clinical Medicine named after N.A. Semashko", Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; Katan4ik@list.ru
Liubov Y. Vladimirova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Drug Treatment of Tumors, Head of the Department of Antitumor Drug Therapy, National Medical Research Center of Oncology; 63, 14th Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia
Anna E. Storozhakova, Cand. Sci. (Med.), Oncologist of the Department of Antitumor Drug Therapy, National Medical Research Center of Oncology; 63, 14th Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia
Konstantin K. Laktionov, Dr. Sci. (Med.), First Deputy Director, Head of Department of Antitumor Drug Therapy No. 3, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; Acting Head of the Department of Oncology and Radiation Therapy of the Medical Faculty, Professor of the Department of Oncology and Radiation Therapy of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; lkoskos@mail.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-238

Клинический случай / Clinical case

Церитиниб – длительный контроль за болезнью: клиническое наблюдение

Е.В. Реутова[1]✉, 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
М.С. Ардзинба[1], https://orcid.org/0000-0002-8967-7987, merabii@mail.ru

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

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

Резюме

ALK-позитивный немелкоклеточный рак легкого – отличная модель, демонстрирующая успехи прецизионной медицины. Редкое генетическое нарушение в виде перестройки гена анапластической крупноклеточной лимфомы, встречающееся с частотой 5–7%, формирует определенный клинико-морфологический портрет пациента. При ALK-позитивном немелкоклеточном раке легкого головной мозг является частой мишенью для метастазирования. Но несмотря на этот фактор негативного прогноза, именно в данной когорте больных немелкоклеточным раком легкого достижения лекарственной противоопухолевой терапии особенно значительны: последовательное применение ингибиторов ALK нескольких поколений позволяет достичь медианы общей выживаемости около 80 мес. В РФ одобрено к применению 4 препарата для лечения ALK-позитивного немелкоклеточного рака легкого. Один из них – ингибитор ALK второго поколения церитиниб – активно применяется как в первой линии терапии, так и после прогрессирования на кризотинибе. В регистрационном исследовании ASCEND-4 медиана времени до прогрессирования на церитинибе оказалась вдвое больше, чем на стандартной полихимиотерапии. Однако первоначальная суточная доза препарата в 750 мг была сопряжена с выраженной гастроинтестинальной и гепатотоксичностью. Впоследствии доза препарата была снижена до 450 мг, что существенно улучшило переносимость лечения без снижения его эффективности. Представленный в работе клинический случай демонстрирует возможность современной таргетной терапии обеспечивать длительный контроль за болезнью при метастатическом ALK-позитивном немелкоклеточном раке легкого.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, транслокация *ALK*, таргетная терапия, церитиниб, метастазы в центральной нервной системе

Для цитирования: Реутова ЕВ, Лактионов КК, Ардзинба МС. Церитиниб – длительный контроль за болезнью: клиническое наблюдение. *Медицинский совет*. 2024;18(10):60–65. https://doi.org/10.21518/ms2024-238.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ceritinib as a long-term disease control: Clinical observation

Elena V. Reutova[1]✉, 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
Merab A. Ardzinba[1], https://orcid.org/0000-0002-8967-7987, merabii@mail.ru

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

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

Abstract

ALK-positive non-small cell lung cancer is an excellent model demonstrating the success of precision medicine. A rare genetic disorder – a rearrangement of the anaplastic large cell lymphoma gene, occurring with a frequency of 5–7%, forms a certain clinical and morphological portrait of the patient. In ALK-positive non-small cell lung cancer, the brain is a frequent target for metastasis. But despite this negative prognosis factor, it is in this cohort of non-small cell lung cancer patients that the achievements of drug antitumor therapy are especially significant – the consistent use of ALK inhibitors of several generations allows to achieve a median overall survival of about 80 months. In the Russian Federation, 4 drugs have been approved for the treatment of ALK-positive non-small cell lung cancer. One of them is a second–generation ALK inhibitor – ceritinib is actively used both in the first line of therapy and after progression on crizotinib. In the ASCEND-4 registration study, the median time to progression on ceritinib was twice as long as on standard polychemotherapy. However, the initial daily dose of the drug 750 mg was associated with severe gastrointestinal and hepatotoxicity. Subsequently, the dose of the drug was reduced to 450 mg, which significantly improved the tolerability of treatment without reducing its effectiveness. The clinical case presented below demonstrates the possibility of modern targeted therapy to provide long-term disease control in metastatic ALK-positive non-small cell lung cancer.

© Реутова ЕВ, Лактионов КК, Ардзинба МС, 2024

Keywords: non-small cell lung cancer, *ALK* translocation, targeted therapy, ceritinib, CNS metastases

For citation: Reutova EV, Laktionov KK, Ardzinba MA. Ceritinib as a long-term disease control: Clinical observation. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(10):60–65. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-238.

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

ВВЕДЕНИЕ

Частота выявления транслокации в гене *ALK* при неплоскоклеточном немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ) в РФ составляет 6,3%, что соответствует общемировым данным [1–3]. Транслокация *ALK* коррелирует с высокой чувствительностью опухоли к таргетной терапии ингибиторами тирозинкиназ (ИТК) ALK. Оптимальная тактика ведения пациентов с распространенным ALK-позитивным НМРЛ – последовательная таргетная терапия.

В нашей стране одобрено к применению 4 препарата – ИТК ALK:

- кризотиниб,
- церитиниб,
- алектиниб,
- лорлатиниб.

Церитиниб, представитель второго поколения, может быть назначен как в качестве первой линии таргетной терапии, так и после прогрессирования на кризотинибе [4]. Эффективность и безопасность церитиниба хорошо изучены в многочисленных клинических исследованиях, накоплен большой опыт его применения в рутинной практике [5–10].

Согласно результатам рандомизированного клинического исследования III фазы ASCEND-4, у пациентов, не получавших ранее лечения, медиана времени без прогрессирования на церитинибе составила 16,6 мес. против 8,1 мес. у пациентов, получавших стандартную комбинированную химиотерапию пеметрекседом и препаратами платины, общая выживаемость не была достигнута в первой группе и была 26,2 мес. в группе контроля (относительный риск (ОР) 0,73) [5]. Схожие результаты были ранее продемонстрированы в исследовании I фазы ASCEND-1, медиана времени до прогрессирования у нелеченых пациентов была 18,4 мес., а при назначении церитиниба после ингибиторов ALK – 6,9 мес., интракраниальный контроль составил 79 и 65% соответственно [6]. В исследовании II фазы ASCEND-2 у предлеченых пациентов (после таргетной терапии кризотинибом и одним или более режимами химиотерапии) медиана времени до прогрессирования была 5,7 мес. [10]. Прямого сравнения церитиниба и кризотиниба не проводилось. Непрямое сравнение позволило выявить однозначное преимущество церитиниба по критерию времени до прогрессирования – 25,2 мес. против 10,8 мес. (ОР 0,64), однако не было существенных различий в общей выживаемости (ОР 0,82) [11].

Интракраниальная активность церитиниба была оценена в отдельном исследовании, результаты которого подтвердили, что препарат эффективен при метастазах в головной мозг, а также при лептоменингиальном поражении. Интракраниальный ответ колебался от 51,5% в подгруппе пациентов, не получавших ранее никакого лечения, до 27,6% – в подгруппе принимавших ранее ингибиторы ALK, но без облучения головного мозга [7].

В упомянутых исследованиях церитиниб назначался в дозе 750 мг/сут перорально. Основными проявлениями токсичности были гастроинтестинальная (тошнота и диарея) и гепатотоксичность в виде повышения ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрасферазы (АСТ) [5]. В целях улучшения переносимости логичным представляется следующий шаг в изучении церитиниба. Инициировано клиническое исследование ASCEND-8, задачей которого было оценить фармакокинетику различных доз препарата (450, 600 и 750 мг), а также эффективность и безопасность в зависимости от дозы. Если ранее церитиниб рекомендовали принимать натощак, то препарат в редуцированных дозах назначался сразу после приема пищи. Оказалось, что снижение дозы и прием препарата после еды существенным образом не изменили его системную экспозицию. Значительно улучшился токсический профиль: на редуцированной дозе не было выраженных гастроинтестинальных осложнений 3–4-й степени и случаев отмены терапии. Также исследователи пришли к выводу, что снижение дозы не повлекло за собой ухудшения результатов лечения, и в последующем суточная доза была пересмотрена и снижена до 450 мг с рекомендацией принимать ее после еды [8, 9].

К сожалению, к ИТК неминуемо развивается резистентность, и встает вопрос о выборе дальнейшей тактики лечения пациентов. Приобретенная резистентность к церитинибу чаще имеет ALK-зависимый механизм [12]. В рутинной практике мы не определяем мутации резистентности и исходим из того, что длительный ответ на таргетную терапию определяет необходимость продолжить ее препаратами с тем же механизмом действия, но с большим спектром противоопухолевой активности, в том числе и в отношении мутации резистентности [13].

Предлагаем вниманию клинический случай, демонстрирующий длительный контроль за болезнью у диссеминированной ALK-позитивной пациентки на фоне таргетной терапии ИТК ALK 2-го поколения церитинибом.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка N, 1966 года рождения, находится под наблюдением в Национальном медицинском исследовательском центре (НМИЦ) онкологии имени Н.Н. Блохина с апреля 2013 г. с диагнозом «рак левого легкого, TxN2M1, метастазы в легкие, по плевре».

Пациентка курила в течение 10 лет по 5 сигарет в день, бросила курить за 5 лет до постановки диагноза. Из анамнеза известно, что больной себя считает с декабря 2012 г., когда появились сухой кашель, одышка. В январе 2013 г. диагностирован левосторонний гидроторакс.

В январе – феврале 2013 г. находилась на стационарном лечении в хирургическом отделении больницы скорой помощи г. N, где выполнялось дренирование плевральной полости. Был заподозрен туберкулез, начато специфическое лечение, которое было прервано из-за плохой переносимости. В марте 2013 г. выполнена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, при которой выявлена мелкоочаговая диссеминация в легких, лимфаденопатия средостения, левосторонний гидроторакс. При цитологическом исследовании в плевральной жидкости обнаружены клетки аденокарциномы. После дообследования пациентка была госпитализирована в онкологический диспансер в торакальное отделение. В марте 2013 г. выполнена видеоассистированная торакоскопия слева, выявлено множественное очаговое поражение париетальной плевры и паренхимы легкого, экссудативный плеврит. Произведена множественная биопсия образований плевры, цитологическое исследование жидкости. Гистологическое заключение: участок фиброзной ткани с наличием комплексов опухолевых клеток, относящихся к низкодифференцированному аденогенному раку. Пациентка обратилась за консультацией в НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина.

При пересмотре гистологических препаратов в НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина получено заключение: перстневидноклеточный рак. Для уточнения органопринадлежности проведено иммуногистохимическое исследование, по результатам которого выявлено: в плевре метастаз аденокарциномы легкого. Далее материал был отправлен на молекулярно-генетическое исследование. По результатам FISH в ядрах обнаружен 1 слитный сигнал и 1–2 красных сигнала, соответствующих 2p23 региону на 2-й хромосоме. Выявлено 57 ядер с одним слитным сигналом и 2–3 – с одиночными красными сигналами, что соответствует перестройке гена *ALK* с его частичной делецией и составляет 73% (пороговое значение – 15%). Заключение: опухоль легкого позитивна по реаранжировке 2-й хромосомы в области локализации гена *ALK*.

Пациентке до получения результатов молекулярно-генетического исследования была рекомендована стандартная полихимиотерапия паклитакселом и карбоплатином. С мая по сентябрь 2013 г. по месту жительства проведено 4 курса. При контрольном обследовании – прогрессирование опухолевого процесса, нарастание плеврита, в головном мозге по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) стали определяться мелкие (не менее 3, в диаметре 2–3 мм) метастазы в левой затылочной и височных долях, в правой лобной доле. Тогда же при сцинтиграфии выявлены метастазы в кости. В октябре 2013 г. выполнено облучение всего объема головного мозга (разовая очаговая доза 3 Гр, суммарная очаговая доза 36 Гр).

В ноябре 2013 г. пациентке было предложено участие в клиническом исследовании по изучению эффективности цеританиба у пациентов с транслокацией в гене *ALK* после проведенного стандартного лечения. Получено ее согласие, и после ряда обязательных процедур с ноября 2013 г. начата таргетная терапия цеританибом 750 мг/сут внутрь.

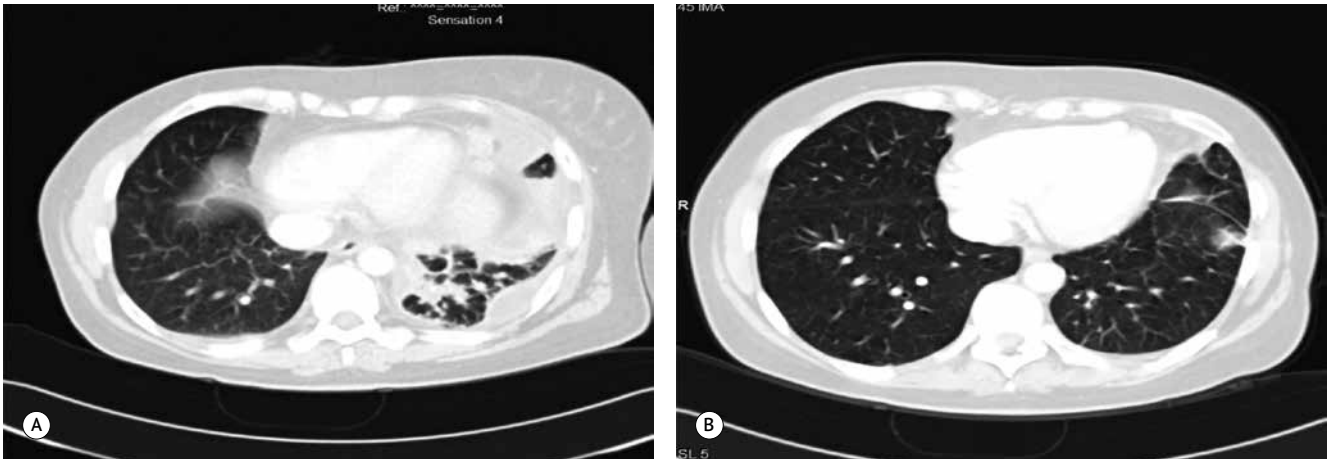
В качестве таргетных были выбраны следующие очаги: 1-й – образование на уровне аортального окна, 33 × 20 мм; 2-й – в клетчатке вдоль левой границы сердца, 20 × 15 мм. К неизмеряемым очагам были отнесены метастазы в костях (в 7-м шейном позвонке, 5-м левом ребре, поражение 10-го левого ребра, грудных и поясничных позвонков, в подвздошных костях, подвертельной области левой бедренной кости), которые были обнаружены при сцинтиграфии. Лечение осложнилось тошнотой 3-й степени, рвотой 2-й степени. В связи с этим суточная доза препарата была редуцирована до 600 мг. Несмотря на антиэметическую терапию, выраженная тошнота, снижение аппетита сохранялись. Это послужило причиной для снижения дозы еще на один уровень – до 450 мг/сут.

При первом же обследовании в январе 2014 г. зарегистрирован частичный ответ: уменьшились очаги в легких, количество жидкости в плевральной полости также уменьшилось, появилась репарация в заднем отрезке 5-го ребра. В головном мозге перестали определяться метастазы. Из нежелательных явлений следует отметить анемию 1-й степени, повышение АСТ и АЛТ 1-й степени. Клинической значимости они не имели, модификации дозового режима не требовали. В дальнейшем положительный эффект нарастал. Наилучшим ответом на лечение была частичная регрессия: минимальные размеры таргетных очагов составляли 5 мм (*рисунок*).

В апреле 2020 г. при МРТ стали определяться множественные мелкие очаги до 2–6 мм в диаметре в головном мозге (в кортикальных отделах, глубоком белом веществе обоих полушарий большого мозга, обоих полушариях мозжечка). Таким образом, зарегистрировано рентгенологическое прогрессирование. Состояние пациентки оставалось удовлетворительным, новых жалоб не было, также сохранялся эффект со стороны экстракраниальных проявлений болезни. В связи с этим таргетная терапия цеританибом была продолжена. На фоне лечения при контрольной МРТ через 2 мес. динамики со стороны вышеописанных очагов в головном мозге не было. Консультирована радиотерапевтом, однако из-за высокого риска осложнений от повторного облучения головного мозга было решено воздержаться.

Пациентка продолжала регулярно проходить обследования: МРТ головного мозга, КТ органов грудной клетки и брюшной полости. До августа 2022 г. метастазы в головном мозге оставались без динамики, сохранялся частичный ответ в грудной клетке. Выполненная сцинтиграфия костей не выявила очагов накопления радиофармпрепарата. С августа 2022 г. вновь отмечен медленный рост очагов в головном мозге. В ноябре 2022 г. пациентка стала предъявлять жалобы на слабость и парестезии в нижних конечностях. В плане дообследования пациентке была выполнена МРТ позвоночника, при которой выявлены метастазы в спинном мозге, интрамедуллярно на уровне тел C4, C6–7, Th9, 12, L1 позвонков определяются множественные разнокалиберные образования от 4 до 11 × 14 мм, окруженные зоной миелопатии. Таким образом, зарегистрировано клинико-рентгенологическое прогрессирование опухолевого процесса. Пациентке была рекомендована смена таргетной терапии, назначен алектиниб. Однако пациентка продолжила прием цеританиба и только в мае 2023 г. перешла на алектиниб 600 мг

● ***Рисунок.*** Компьютерная томография органов грудной клетки: динамика в процессе таргетной терапии церитинибом
● ***Figure.*** Computed tomography of the chest: dynamics during targeted therapy with ceritinib



A – до лечения (14.11.2013); B – в процессе терапии церитинибом (10.02.2015).

2 раза в сутки. За это время (с ноября 2022 по май 2023 г.) отмечено незначительное увеличение метастатических очагов без выраженного клинического ухудшения. В настоящее время лечение продолжается, сохраняется стабилизация опухолевого процесса. Последнее обследование выполнялось в марте 2024 г. Пациентка переносит лечение удовлетворительно, наблюдаются побочные эффекты в виде повышения трансаминаз 1-й степени.

ОБСУЖДЕНИЕ

ALK-позитивный рак легкого можно считать наиболее чувствительным к таргетной терапии подвидом НМРЛ: общая выживаемость пациентов, получающих последовательно ИТК нескольких поколений, достигает 6–7 лет [14]. ИТК 2–3-го поколения имеют однозначное преимущество в качестве первой линии терапии [5, 15–17]. История болезни нашей пациентки – убедительное тому подтверждение. Она, как и большинство пациентов с транслокацией *ALK*, на момент начала терапии имела диссеминированный опухолевый процесс с поражением центральной нервной системы (ЦНС), что раньше однозначно ассоциировалось с плохим прогнозом.

Оценивая ретроспективно данный клинический случай, можно проследить, как менялось наше представление о лечении пациентов с транслокацией *ALK*. Сейчас при бессимптомном метастатическом поражении головного мозга мы не торопимся облучать весь объем головного мозга, поскольку рассчитываем на интракраниальную активность ИТК ALK 2–3-го поколения и при необходимости локального контроля выбрали бы стереотаксическую лучевую терапию. Таким образом, можно поспорить о целесообразности облучения головного мозга при отсутствии неврологических симптомов до начала таргетной терапии у пациентки. Однако 10 лет назад информация о церитинибе была весьма ограничена, его интракраниальная эффективность была подтверждена позднее, в том числе – результатами клинического исследования, в котором участвовала наша пациентка, а стереотаксическая лучевая терапия в то время еще широко не использовалась в клинической практике.

Время до рентгенологического прогрессирования на таргетной терапии церитинибом у пациентки составило 77 мес. Именно головной мозг, как это часто бывает, стал первым органом-мишенью, где стали определяться метастазы и реализовалось прогрессирование. Отсутствие клинического ухудшения позволило нам продолжить таргетную терапию церитинибом в рамках клинического исследования. Подобная тактика на сегодняшний день получила большое распространение, и она оправдана при медленном бессимптомном прогрессировании болезни. В нашем случае прием церитиниба продолжался еще 31 мес. Учитывая длительный контроль за болезнью на фоне таргетной терапии, а также характер прогрессирования в виде поражения головного и спинного мозга, пациентке был рекомендован алектиниб 600 мг 2 раза в сутки. Кроме того, это была единственная доступная опция, если мы говорим о молекулярно направленном лечении.

Доступные в литературе данные о назначении алектиниба после церитиниба свидетельствуют о его недостаточной эффективности с ожидаемой медианой времени до прогрессирования всего 3,6 мес. [18]. Очевидно, это связано со сходными механизмами приобретенной резистентности для этих препаратов. Несмотря на наши скромные ожидания, на фоне алектиниба отмечена положительная динамика в виде уменьшения метастазов в головном мозге, стабилизация со стороны метастазов в спинном мозге, при этом сохраняется частичный ответ в грудной клетке. Прием алектиниба продолжается. Таким образом, длительность таргетной терапии у пациентки составляет более 10 лет.

Отдельного внимания заслуживает профиль безопасности столь длительного лечения. Как уже упоминалось, в первые месяцы на дозе церитиниба 750 мг/сут у пациентки была отмечена гастроинтестинальная и гепатотоксичность, которые привели к редукции дозы до 450 мг. В дальнейшем нежелательных явлений, помимо повышения АЛТ до 1-й степени, мы не регистрировали. В целом переносимость церитиниба мы оцениваем как удовлетворительную. Следует еще раз упомянуть, что сейчас суточная доза церитиниба составляет 450 мг.

Таргетная терапия у многих ALK-позитивных пациентов продолжается годами, и нет данных о кумулятивной токсичности, не описываются новые побочные эффекты при более длительном (нежели в рамках клинических исследований) периоде наблюдения за пациентами. Это характерно для всех ИТК ALK.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Накопленный опыт применения таргетной терапии при метастатическом ALK-позитивном раке легкого свидетельствует о необходимости как можно более раннего выявления этих пациентов и назначения им ИТК ALK 2–3-го поколения. Несмотря на сочетание ряда неблагоприятных прогностических факторов, таких как молодой возраст, частое метастатическое поражение ЦНС, именно у этих пациентов возможно достичь значимого увеличения выживаемости при правильно выбранной лечебной тактике, при этом сохранить хорошее качество жизни, позволяющее вести активную социальную деятельность, продолжать работать.

Поступила / Received 09.04.2024
Поступила после рецензирования / Revised 07.05.2024
Принята в печать / Accepted 28.05.2024

Список литературы / References

1. Демидова ИА, Цепенщикова ЕО, Баринов АА, Гагарин ИМ, Савелов НА, Гриневич ВН, Тюляндин СА. Определение перестроек гена *ALK* в селектированной популяции российских больных немелкоклеточным раком легкого. *Злокачественные опухоли.* 2013;(3):3–9. https://doi.org/10.18027/2224-5057-2013-3-3-9.
Demidova IA, Tsepenshchikova EO, Barinov AA, Gagarin IM, Savelov NA, Grinevich VN, Tyulyandin SA. Determination of rearrangements in *ALK* gene in selected Russian population of patients with non-small cell lung cancer. *Malignant Tumours.* 2013;(3):3–9. (In Russ.) https://doi.org/10.18027/2224-5057-2013-3-3-9.
2. Horn L, Pao W. EML4-ALK: honing in on a new target in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(26):4232–4235. https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.6661.
3. Kris MG, Johnson BE, Berry LD, Kwiatkowski DJ, Iafrate AJ, Wistuba II et al. Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs. *JAMA.* 2014;311(19):1998–2006. https://doi.org/10.1001/jama.2014.3741.
4. Лактионов КК, Артамонова ЕВ, Бредер ВВ, Горбунова ВА, Демидова ИА, Деньгина НВ и др. Немелкоклеточный рак легкого. *Злокачественные опухоли.* 2023;13(3s2-1):42–65. https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-42-65.
Laktionov KK, Artamonova EV, Breder VV, Gorbunova VA, Demidova IA, Dengina NV et al. Non-small cell lung cancer. *Malignant Tumors.* 2023;13(3s2-1):42–65. (In Russ.) https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-42-65.
5. 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.
6. 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.
7. Chow LQM, Barlesi F, Bertino EM, van den Bent MJ, Wakelee HA, Wen PY et al. ASCEND-7: Efficacy and Safety of Ceritinib Treatment in Patients with ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer Metastatic to the Brain and/or Leptomeninges. *Clin Cancer Res.* 2022;28(12):2506–2516. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-1838.
8. Cho BC, Kim DW, Bearz A, Laurie SA, McKeage M, Borra G et al. ASCEND-8: A Randomized Phase 1 Study of Ceritinib, 450 mg or 600 mg, Taken with a Low-Fat Meal versus 750 mg in Fasted State in Patients with Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Rearranged Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol.* 2017;12(9):1357–1367. https://doi.org/10.1016/j.jtho.2017.07.005.
9. Otoukesh S, Sanchez T, Mirshahidi S, Wallace D, Mirshahidi H. ASCEND-8 pharmacokinetic, safety, and efficacy data for ceritinib 450 mg with food in patients with anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung Cancer: A clinical perspective. *Cancer Treat Res Commun.* 2019;20:100149. https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2019.100149.
10. Crinò 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.
11. Li J, Knoll S, Bocharova I, Tang W, Signorovitch J. Comparative efficacy of first-line ceritinib and crizotinib in advanced or metastatic anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer: an adjusted indirect comparison with external controls. *Curr Med Res Opin.* 2019;35(1):105–111. https://doi.org/10.1080/03007995.2018.1541443.
12. Gainor JF, Dardaei L, Yoda S, Friboulet L, Leshchiner I, Katayama R et al. Molecular Mechanisms of Resistance to First- and Second-Generation ALK Inhibitors in ALK-Rearranged Lung Cancer. *Cancer Discov.* 2016;6(10):1118–1133. https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-16-0596.
13. Fukui T, Tachihara M, Nagano T, Kobayashi K. Review of Therapeutic Strategies for Anaplastic Lymphoma Kinase-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancers (Basel).* 2022;14(5):1184. https://doi.org/10.3390/cancers14051184.
14. Hansen KH, Johansen JS, Urbanska EM, Meldgaard P, Hjorth-Hansen P, Kristiansen C et al. Clinical outcomes of ALK+ non-small cell lung cancer in Denmark. *Acta Oncol.* 2023;62(12):1775–1783. https://doi.org/10.1080/0284186X.2023.2263153.
15. Mok T, Camidge DR, Gadgeel SM, Rosell R, Dziadziuszko R, Kim DW et al. Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naive 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.
16. Lenderking WR, Lin H, Speck RM, Zhu Y, Huang H, Huang J et al. Patient-reported outcomes and quality of life in advanced ALK+ non-small-cell lung cancer trial of brigatinib (ALTA). *Future Oncol.* 2019;15(24):2841–2855. https://doi.org/10.2217/fon-2019-0185.
17. 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.
18. Gainor JF, Sherman CA, Willoughby K, Logan J, Kennedy E, Brastianos PK et al. Alectinib salvages CNS relapses in ALK-positive lung cancer patients previously treated with crizotinib and ceritinib. *J Thorac Oncol.* 2015;10(2):232–236. https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000455.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **К.К. Лактионов, Е.В. Реутова**
Написание текста – **Е.В. Реутова**
Сбор и обработка материала – **Е.В. Реутова, М.С. Ардзинба**
Обзор литературы – **Е.В. Реутова**
Анализ материала – **К.К. Лактионов, Е.В. Реутова, М.С. Ардзинба**
Редактирование – **К.К. Лактионов, Е.В. Реутова**
Утверждение окончательного варианта статьи – **К.К. Лактионов, Е.В. Реутова, М.С. Ардзинба**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Konstantin K. Laktionov, Elena V. Reutova**
Text development – **Elena V. Reutova**
Collection and processing of material – **Elena V. Reutova, Merab A. Ardzinba**
Literature review – **Elena V. Reutova**
Material analysis – **Konstantin K. Laktionov, Elena V. Reutova, Merab A. Ardzinba**
Editing – **Konstantin K. Laktionov, Elena V. Reutova**
Approval of the final version of the article – **Konstantin K. Laktionov, Elena V. Reutova, Merab A. Ardzinba**

Согласие пациента на публикацию: пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patient signed informed consent regarding publishing the data.

Информация об авторах:

Реутова Елена Валерьевна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения противоопухолевой лекарственной терапии №3 отдела лекарственного лечения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; evreutova@rambler.ru

Лактионов Константин Константинович, д.м.н., заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии №3 отдела лекарственного лечения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; 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

Ардзинба Мераб Сергеевич, к.м.н., научный сотрудник отделения противоопухолевой лекарственной терапии №3 отдела лекарственного лечения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; merabii@mail.ru

Information about the authors:

Elena V. Reutova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of Cancer Drug Therapy Department No. 3, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; evreutova@rambler.ru

Konstantin K. Laktionov, Dr. Sci. (Med.), Head of Cancer Drug Therapy Department No. 3, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; Professor of the Department of Oncology and X-ray Therapy, General Medicine Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; lkoskos@mail.ru

Merab A. Ardzinba, Cand. Sci. (Med.), Researcher of the Cancer Drug Therapy Department No. 3, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; merabii@mail.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-246

Клиническое наблюдение / Clinical observation

Расширяя возможности терапии HER2-low метастатического рака молочной железы: опыт применения трастузумаба дерукстекана при агрессивном течении люминального HER2-low рака молочной железы

Е.В. Лубенникова[1]✉, https://orcid.org/0000-0001-5289-7866, lubennikova@yandex.ru
И.П. Ганьшина[1], https://orcid.org/0000-0002-0105-9376, ganshinainna77@mail.ru
М.Ш. Манукян[1], https://orcid.org/0000-0002-5084-4872, manukyanmariam6@gmail.com
И.Е. Тюрин[1], https://orcid.org/0000-0003-3931-1431, igortyurin@gmail.com
Е.В. Артамонова[1,2,3], https://orcid.org/0000-0001-7728-9533, artamonovae@mail.ru

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

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

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

Резюме

Полярное деление рака молочной железы на HER2-позитивный и HER2-негативный подтипы длительное время оставалось клинически обоснованным. Однако до 60% HER2-негативных опухолей имеют экспрессию рецептора HER2, определяемую при иммуногистохимическом исследовании на 1+ или 2+. В отсутствие амплификации гена такие опухоли относят к HER2-low. Попытки применения классических анти-HER2-агентов не улучшали результатов лечения для этих опухолей. Разработка конъюгата «антитело – цитостатик» нового поколения трастузумаба дерукстекана, нацеленного на рецептор HER2, меняет диагностические подходы и клиническую практику лечения метастатического HER2-low рака молочной железы. Настоящей революцией стали результаты исследования III фазы DESTINY-Breast04 по изучению трастузумаба дерукстекана у больных метастатическим раком молочной железы с низкой экспрессией HER2. Медиана выживаемости без прогрессирования в когорте пациентов, получавших трастузумаб дерукстекан, составила 9,9 мес. против 5,1 мес. в группе пациентов, получавших стандартную химиотерапию по выбору врача (ОР 0,50; 95% ДИ 0,40–0,63, P < 0,001), медиана общей выживаемости – 23,4 мес. против 16,8 мес. соответственно (ОР 0,64; 95% ДИ 0,48–0,86, P = 0,003). Объективный ответ на фоне терапии трастузумабом дерукстеканом зафиксирован в 52,3% случаев против 16,3% в группе стандартного лечения. Терапия новым препаратом продемонстрировала благоприятный профиль безопасности и не снижала качество жизни пациентов. В данной публикации мы представляем собственный опыт лечения трастузумабом дерукстеканом пациентки с метастатическим люминальным HER2-low раком молочной железы. Несмотря на агрессивное течение, количество предшествующих линий терапии и массивное поражение печени, применение трастузумаба дерукстекана позволило в течение 2 лет контролировать болезнь при сохранении высокого качества жизни пациентки. Трастузумаб дерукстекан – это новая эффективная опция для лечения HER2-low метастатического рака молочной железы.

Ключевые слова: трастузумаб дерукстекан, конъюгат, рак молочной железы, метастатический рак молочной железы, HER2-low рак молочной железы, низкая экспрессия HER2

Для цитирования: Лубенникова ЕВ, Ганьшина ИП, Манукян МШ, Тюрин ИЕ, Артамонова ЕВ. Расширяя возможности терапии HER2-low метастатического рака молочной железы: опыт применения трастузумаба дерукстекана при агрессивном течении люминального HER2-low рака молочной железы. *Медицинский совет*. 2024;18(10):66–73. https://doi.org/10.21518/ms2024-246.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

© Лубенникова ЕВ, Ганьшина ИП, Манукян МШ, Тюрин ИЕ, Артамонова ЕВ, 2024

Expanding the treatment options for HER2-low metastatic breast cancer: Experience with trastuzumab deruxtecan in aggressive luminal HER2-low breast cancer

Elena V. Lubennikova[1]✉, https://orcid.org/0000-0001-5289-7866, lubennikova@yandex.ru
Inna P. Ganshina[1], https://orcid.org/0000-0002-0105-9376, ganshinainna77@mail.ru
Mariam Sh. Manukyan[1], https://orcid.org/0000-0002-5084-4872, manukyanmariam6@gmail.com
Igor E. Tyurin[1], https://orcid.org/0000-0003-3931-1431, igortyurin@gmail.com
Elena V. Artamonova[1,2,3], https://orcid.org/0000-0001-7728-9533, artamonovae@mail.ru
[1] Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia
[2] Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia
[3] Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia

Abstract
The polar division of breast cancer into HER2-positive and HER2-negative subtypes has long remained clinically significance. However, up to 60% of HER2-negative tumors have HER2 receptor expression assessed by immunohistochemistry as 1+ or 2+. In the absence of gene amplification, such tumors are classified as HER2-low. Classical anti-HER2 agents have not improved treatment outcomes for these tumors. The development of a new generation antibody-cytostatic conjugate, trastuzumab deruxtecan, targeting the HER2 receptor, is changing diagnostic approaches and clinical practice in the treatment of metastatic HER2-low breast cancer. The results of the phase III DESTINY-Breast04 study of trastuzumab deruxtecan in patients with metastatic breast cancer with low HER2 expression became a real revolution. The median progression-free survival in the cohort of patients receiving trastuzumab deruxtecan was 9.9 months versus 5.1 months in the group of patients receiving standard chemotherapy at the physician's choice (RR 0.50; 95% CI 0.40–0.63, P = 0.003). An objective response during therapy with trastuzumab deruxtecan was recorded in 52.3% of cases versus 16.3% in the standard treatment group. Therapy with the new drug demonstrated a favorable safety profile and did not reduce the quality of life. In this publication, we present our own experience of treating a patient with metastatic luminal HER2-low breast cancer with trastuzumab deruxtecan. Despite the aggressive course, the number of previous lines of therapy and massive liver damage, the use of trastuzumab deruxtecan made it possible to control the disease for 2 years while maintaining a high quality of life for the patient. Trastuzumab deruxtecan is a new effective treatment option for HER2-low metastatic breast cancer.

Keywords: trastuzumab deruxtecan, conjugate, breast cancer, metastatic breast cancer, HER2-low breast cancer, low HER2 expression.

For citation: Lubennikova EV, Ganshina IP, Manukyan MSh, Tyurin IE, Artamonova EV. Expanding the treatment options for HER2-low metastatic breast cancer: Experience with trastuzumab deruxtecan in aggressive luminal HER2-low breast cancer. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(10):66–73. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-246.

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

ВВЕДЕНИЕ

До недавнего времени классификация суррогатных подтипов рака молочной железы (РМЖ) относительно HER2-статуса (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 – рецептор эпидермального фактора роста 2-го типа) основывалась на бинарном делении на положительный и отрицательный. Это имеет важное клиническое значение относительно выбора тактики терапии. Таргетная анти-HER2-терапия существенно повлияла на показатели выживаемости больных HER2-положительным РМЖ [1–3] и в настоящее время является основой лечения таких опухолей. Абсолютное же большинство пациентов (до 80–85%) имеют HER2-отрицательные опухоли, но это очень разнородная группа. Полное отсутствие экспрессии рецептора на поверхности клетки (HER2-zero) фиксируется лишь в 6–14% случаев инвазивного РМЖ [4–6]. Около 50% опухолей относятся к HER2-low, т. е. с экспрессией при иммуногистохимическом (ИГХ) тестировании на 1+ и 2+ в отсутствие амплификации гена HER2/neu. До 1/4 всех HER2-отрицательных опухолей имеют ультранизкую (HER2-ultra low) экспрессию рецептора – слабое неполное окрашивание менее 10% клеток инвазивной опухоли [7, 8].

HER2-low статус чаще встречается при гормон-рецептор-положительном РМЖ, чем при гормон-рецептор-отрицательном [9, 10], ассоциируется с более благоприятными морфологическими и ИГХ-характеристиками опухоли, чем HER2-zero [11, 12]. Среди трижды негативных РМЖ HER2-low опухоли чаще ассоциировались с низкой степенью злокачественности (35% против 18%) и чаще имели апокриновую дифференцировку (57% против 36%), чем опухоли с полным отсутствием экспрессии HER2. По данным тестирования PAM50, HER2-low опухоли достоверно реже относятся к базальноподобным, чем HER2-zero [13, 14]. Однако влияние низкой экспрессии HER2 на прогноз болезни четко не определено. Так, по результатам анализа данных национального канцер-регистра США, включившего 1 136 016 пациентов, показатели выживаемости для HER2-low и HER2-zero

опухолей не отличались [15]. Аналогичные данные получены онкологами из Японии, проанализировавшими 2890 случаев РМЖ [10]. Объединенные же данные из 6 азиатских центров продемонстрировали более высокие показатели безрецидивной и общей выживаемости (ОВ) при раннем РМЖ среди пациентов с HER2-low опухолями [14].

Непосредственно при метастатическом РМЖ (мРМЖ) исследование, обобщившее данные более 15 тыс. пациентов, продемонстрировало несколько лучший прогноз для HER2-low РМЖ в сравнении с HER2-zero относительно продолжительности жизни: относительный риск (ОР) 0,95; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,91–0,99, P = 0,02 [16]. В то же время в анализе результатов лечения 2705 больных люминальным мРМЖ из 9 клинических исследований, получавших ингибиторы CDK4/6 (циклинзависимые киназы 4/6), риск прогрессии и смерти был выше для пациентов, чьи опухоли имели низкую экспрессию HER2 по сравнению с HER2-zero: ОР 1,22; 95% ДИ 1,10–1,35, p = 0,010 [17].

Применение анти-HER2-терапии как при мРМЖ [18–20], так и при раннем HER2-low РМЖ [21–27] не повышало эффективности лечения. Таргетная анти-HER-терапия долгое время оставалась опцией для лечения только HER2-положительного РМЖ. Появление конъюгата «антитело – цитостатик» нового поколения трастузумаба дерукстекана (T-DXd) изменило клиническую практику. Препарат продемонстрировал высокую эффективность как при гиперэкспрессии рецептора HER2, так и для HER2-low опухолей благодаря уникальному механизму действия, который был подробно описан в более ранней публикации [28].

В исследовании II фазы DAISY trial, куда включались пациенты с любым уровнем экспрессии HER2 на терапию трастузумабом дерукстеканом, частота объективных ответов у предлеченных больных мРМЖ с низкой экспрессией HER2 (HER2-low) составила 37,5%, при опухолях HER2-zero и HER2-ultra low – 30% [29, 30]. Настоящей революцией стали результаты исследования III фазы DESTINY-Breast04, целью которого было оценить эффективность и безопасность применения трастузумаба дерукстекана у больных HER2-low мРМЖ, ранее получавших эндокринотерапию и 1–2 линии химиотерапии. Пациенты рандомизировались на лечение T-DXd или монохимиотерапию по выбору врача: капецитабином, эрибулином, гемцитабином, паклитакселом или наб-паклитакселом [31]. Допускалось включение в исследование пациентов с любым уровнем экспрессии рецепторов эстрогенов (РЭ) и прогестерона (РП). Абсолютное большинство пациентов имели люминальный подтип опухоли – 88,7%, трижды негативный суррогатный подтип определялся в 11,3%. Пациенты успели получить до 9 линий системной терапии, медиана составила 3.

Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) в когорте пациентов, получавших трастузумаб дерукстекан, составила 9,9 мес. против 5,1 мес. в группе пациентов, получавших химиотерапию по выбору врача (ОР 0,50; 95% ДИ 0,40–0,63, P < 0,001), медиана ОВ – 23,4 мес. против 16,8 мес. соответственно, достигнув статистически значимых различий (ОР 0,64; 95% ДИ 0,48–0,86, P = 0,003). Объективный ответ на фоне терапии трастузумабом дерукстеканом, несмотря на значимую предлеченность пациентов, зафиксирован в 52,3%, тогда как стандартная химиотерапия позволила достичь объективного ответа лишь у 16,3% пациентов. Важно отметить: терапия трастузумабом дерукстеканом не снижала эффективности последующих линий терапии. Так, медиана ВБП2, оцениваемая как время от начала лечения в исследовании до прогрессирования на следующей линии терапии, составила 15,4 мес. против 9,7 мес. соответственно [32].

На основании результатов исследования DESTINY-Breast04 в августе 2022 г. FDA (U.S. Food and Drug Administration) одобрило терапию трастузумабом дерукстеканом для больных HER2-low мРМЖ. Инициировано изучение эффективности T-DXd при опухолях с низкой экспрессией HER2 в различных линиях терапии и комбинациях с химио- и эндокринотерапией [33]. Уже получены позитивные результаты исследования TRIO-US B12 TALENT по использованию трастузумаба дерукстекана в неоадъювантной терапии люминального HER2-low РМЖ, где частота объективных ответов достигала 75% на монотерапии и 63% – в комбинации с эндокринотерапией [34]. Продолжаются исследования при опухолях с ультранизкой экспрессией HER2 (слабое неполное окрашивание больше 0, меньше 10% опухолевых клеток)[1].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

В марте 2016 г. у женщины 45 лет диагностирован и морфологически верифицирован рак левой молочной железы T4N1M0, люминальный-B HER2-негативный подтип, G2 (информация об уровне экспрессии рецепторов утрачена). Проведено 6 циклов неоадъювантной химиотерапии в режиме «доксорубицин + доцетаксел» с положительной динамикой, однако, из имеющихся документов, резектабельность не была достигнута. В связи с этим выполнен курс лучевой терапии на левую молочную железу и зоны лимфооттока в дозе 46 Гр.

В ноябре 2016 г. выполнена радикальная мастэктомия слева. При гистологическом исследовании резидуальная опухоль представлена инвазивным неспецифическим раком с признаками лечебного патоморфоза 2–3 по Miller – Payne [35] с метастазом в 1 лимфатическом узле. ИГХ-исследование: РЭ – 8б, РП – 6б, Ki67 – 10%, HER2 – 2+. При FISH-исследовании амплификации HER2/neu не выявлено. С декабря 2016 по июнь 2018 г. проводилась адъювантная эндокринотерапия ингибиторами ароматазы. Из имеющихся документов, на фоне проведенной химиотерапии отмечена стойкая менопауза. Менструации не возобновлялись, уровень эстрадиола в динамике оставался менопаузальным.

В июле 2018 г. в связи с длительными нетипичными болями в грудном отделе позвоночника выполнена компьютерная томография (КТ). При обследовании диагностировано метастатическое поражение лимфатических узлов средостения, позвонков Th_4 и Th_{11}, костей таза. На фоне продолжающейся терапии анастрозолом проведен курс лучевой терапии на Th_4, Th_{11} и кости таза, начата терапия бисфосфонатами, болевой синдром купирован.

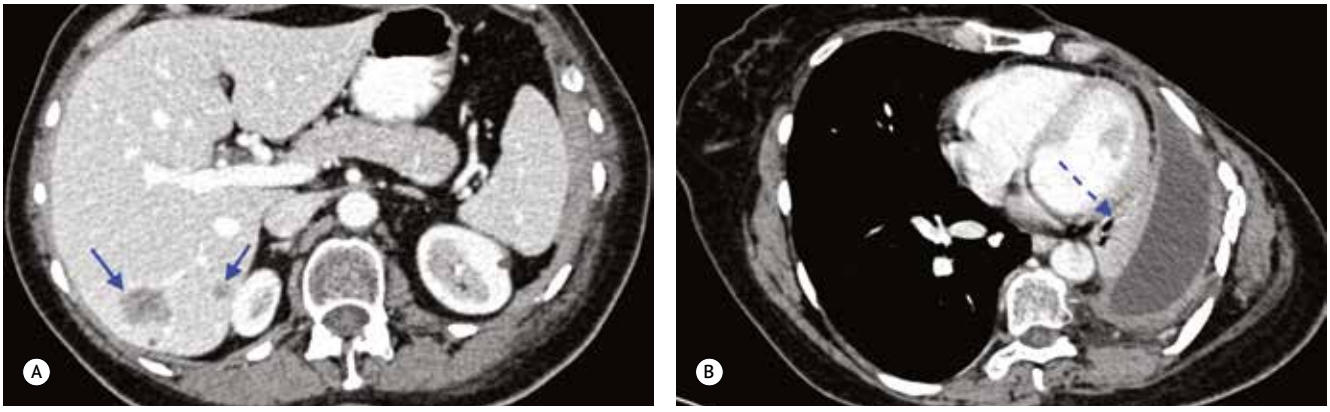
[1] Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) vs Investigator's Choice Chemotherapy in HER2-low, Hormone Receptor Positive, Metastatic Breast Cancer (DB-06). Available at: https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04494425.

При контрольном обследовании в октябре 2018 г. выявлены новые метастазы смешанного характера в позвоночнике. С октября 2018 г. проводилась монотерапия фулвестрантом. В сентябре 2019 г. отмечен рост имеющихся костных очагов за счет литического компонента – прогрессирование болезни. Назначена комбинация фулвестранта с ингибитором CDK4/6, на проводимой терапии отмечена положительная динамика, эффект терапии сохранялся в течение 8 мес.

С апреля 2020 г. появилась одышка, интенсивность которой нарастала в динамике. По данным КТ в мае 2020 г. отмечено прогрессирование болезни за счет массивного поражения плевры слева, выраженный левосторонний гидроторакс. В течение месяца потребовалось несколько процедур плевроцентеза. Проведено 3 курса химиотерапии доцетакселом 75 мг/м^2 каждые 3 нед. По данным контрольного обследования – стабилизация болезни, накопление плеврального выпота значимо замедлилось. Однако уже в октябре 2020 г. после 6 циклов химиотерапии отмечено нарастание одышки. При контрольном обследовании – рост очагов по плевре, метастатическое поражение лимфатических узлов средостения, литических очагов в костях, появление множественных очагов в печени (*рис. 1*). Учитывая быстрое прогрессирование на фоне проводимой химиотерапии таксанами, с целью уточнения морфологических и ИГХ-характеристик опухоли в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии имени Н.Н Блохина выполнена диагностическая торакоскопия с биопсией пораженной плевры. При гистологическом исследовании: по плевре комплексы мРМЖ, РЭ – 5б, РП – 2б, HER2 – 2+, Ki67 не определен. FISH-исследование: амплификации HER2/neu не выявлено. Результаты ИГХ-исследования подтверждены референс-лабораторией. Мутации *PIK3CA* на опухолевом материале не выявлено. Мутаций *BRCA1/2* методом NGS не выявлено.

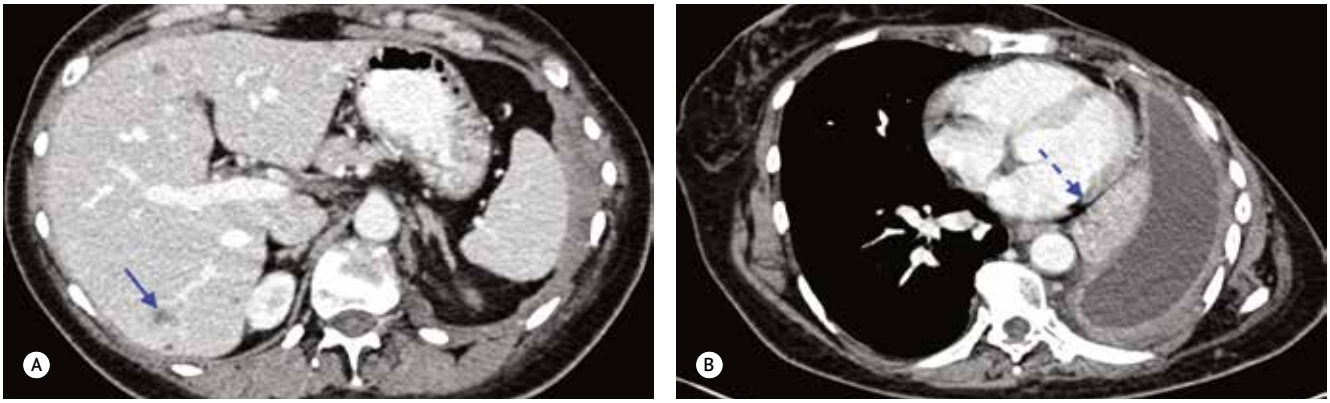
В декабре 2020 г. начата терапия трастузумабом дерукстеканом 5,4 мг/кг каждые 3 нед. На начало терапии состояние пациентки оценивалось как ECOG-2, нарастали симптомы одышки, печеночной недостаточности: повышение уровня аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрасферазы 2-й степени, повышение уровня общего билирубина 1-й степени. Уже при первом контрольном обследовании, выполненном в феврале 2021 г., после 2 курсов терапии зафиксирована частичная регрессия (–40%) метастатических очагов, плевральный выпот перестал определяться (*рис. 2*). Состояние пациентки значимо улучшилось, уровень билирубина пришел в норму, сохранялось незначительное повышение уровня печеночных ферментов. Эффект терапии продолжал нарастать, максимальная регрессия очагов (–75%) отмечена через год терапии – в декабре 2021 г., бóльшая часть очагов в печени перестала определяться (*рис. 3*). Терапия трастузумабом дерукстеканом продолжалась до января 2023 г., всего проведено 36 циклов. Первые циклы терапии

● ***Рисунок 1.*** Данные компьютерной томографии в октябре 2020 г. до начала терапии трастузумабом дерукстеканом
● ***Figure 1.*** Computed tomography in October 2020, before the start of trastuzumab deruxtecan therapy.



A – в C_6 правой доли печени два метастатических очага (синие стрелки); B – в плевральной полости жидкость и воздух (после пункции), ателектаз левого легкого (синяя пунктирная стрелка).

● ***Рисунок 2.*** Данные контрольного обследования после 2 циклов терапии трастузумабом дерукстеканом
● ***Figure 2.*** Follow-up examination after 2 cycles of trastuzumab deruxtecan therapy



A – значительное уменьшение размеров очагов в печени (синяя стрелка); B – уменьшение жидкости в левой плевральной полости, сохранение ателектаза (синяя пунктирная стрелка).

сопровождались умеренной тошнотой, с 3-го цикла проводилась регулярная премедикация дексаметазоном в дозе 8 мг и ондансетроном 16 мг перед каждым введением, что позволило значимо снизить интенсивность тошноты. Через 6 мес. терапии пациентка перестала ощущать тошноту. Отмечалась частичная алопеция 1-й степени. Других значимых нежелательных явлений за весь период лечения отмечено не было. Из гематологической токсичности отмечалась тромбоцитопения 1-й степени, однако абсолютное число тромбоцитов не опускалось ниже 90 × 10^9/л.

В январе 2023 г. на фоне сохраняющегося достигнутого эффекта по всем имеющимся метастатическим очагам отмечено появление и быстрый рост внутрикожных очагов в области послеоперационного рубца (*рис. 4*). Выполнена биопсия. При гистологическом исследовании: метастаз РМЖ. По данным ИГХ-исследования: РЭ – 0б, РП – 0б, HER2 – 3+, Ki67 – 84%. Учитывая, что ранее гиперэкспрессии HER2 не отмечалось, по данным FISH-исследования на материале первичной опухоли и метастазов в плевре амплификации гена HER2/neu не фиксировалось, было принято решение выполнить FISH на материале из внутрикожного очага. Выявлен положительный статус HER2 с кластерной амплификацией гена в 90% опухолевых клеток.

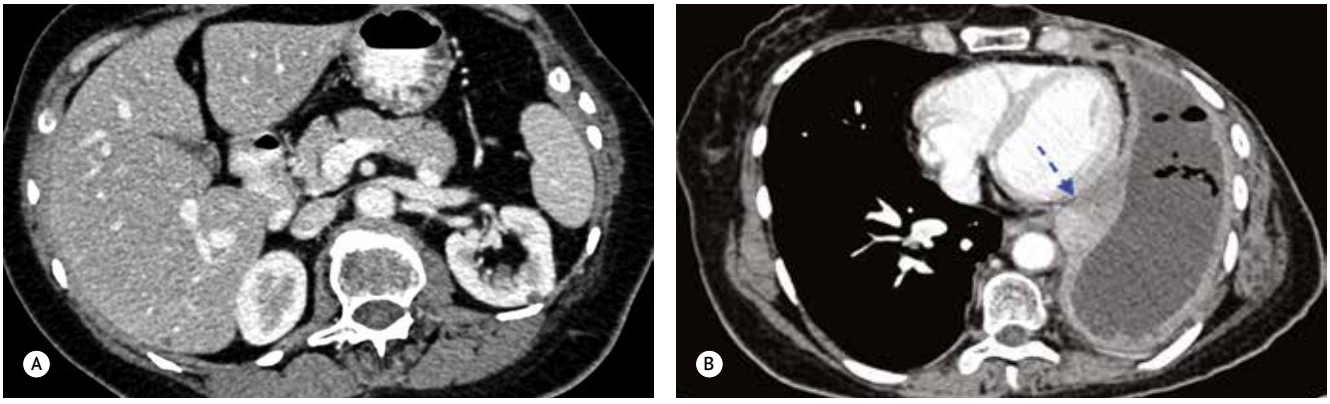
На время проведения диагностических мероприятий пациентке проводилась химиотерапия паклитакселом 80 мг/м^2 в еженедельном режиме, на фоне которой внутрикожные очаги оставались стабильными, однако стал определяться двусторонний гидроторакс. Учитывая изменившийся подтип опухоли, в апреле 2023 г. начата терапия в режиме «доцетаксел 75 мг/м^2 + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) + пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза 840 мг)» каждые 3 нед. После 3 циклов терапии отмечена регрессия плеврального выпота, частичная регрессия внутрикожных метастазов. Терапия продолжена в прежнем режиме. Четвертый курс терапии осложнился пневмонией, в связи с чем она прерывалась, еще 2 цикла проведены с редукцией дозы доцетаксела до 60 мг/м^2, далее продолжена поддерживающая терапия в режиме «трастузумаб + пертузумаб».

В сентябре 2023 г. отмечено появление новых внутрикожных очагов, инфильтративное поражение мягких тканей грудной стенки. Начата терапия в режиме «капецитабин + лапатиниб». Однако в конце октября 2023 г. родственники сообщили о смерти пациентки, аутопсия не проводилась, предположительно пациентка погибла из-за тромбоэмболии легочной артерии.

ОБСУЖДЕНИЕ

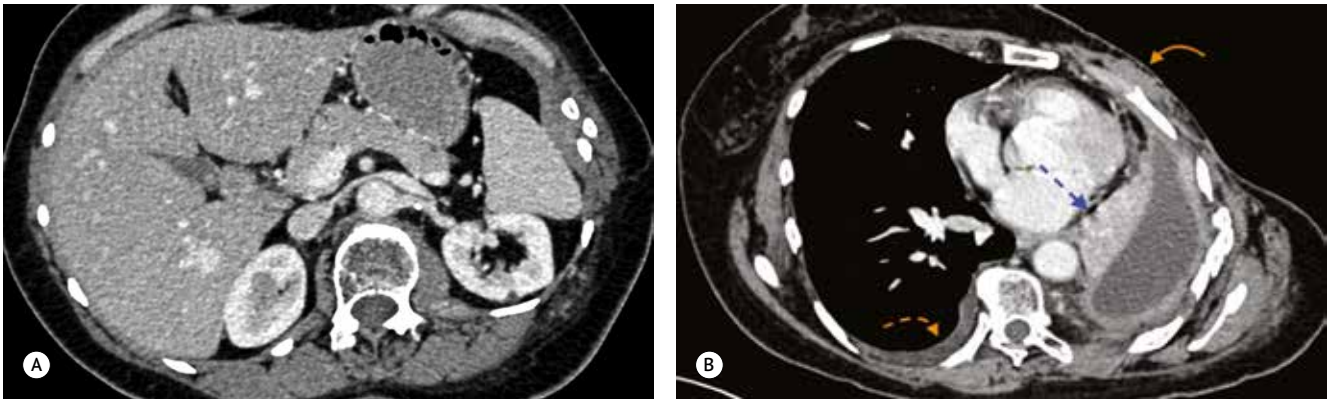
Анализируя данное клиническое наблюдение, мы понимаем, что столкнулись с агрессивным течением люминального РМЖ у молодой женщины: исходно

● ***Рисунок 3.*** Данные контрольного обследования в декабре 2021 г. после 1 года терапии трастузумабом деруктеканом
● ***Figure 3.*** Follow-up examination in December 2021 after 1 year of therapy with trastuzumab deruxtecan



A – отсутствие видимых очагов в печени; B – уменьшение жидкости в левой плевральной полости, сохранение ателектаза (синяя пунктирная стрелка).

● ***Рисунок 4.*** Данные контрольного обследования в январе 2023 г., прогрессирование болезни
● ***Figure 4.*** Follow-up examination in January 2023, disease progression



A – очаги в печение не определяются; B – появление жидкости в правой плевральной полости (оранжевая изогнутая пунктирная стрелка), подкожных очагов в грудной стенке (оранжевая сплошная изогнутая стрелка), сохранение жидкости в левой плевральной полости и ателектаза (синяя пунктирная стрелка).

местно-распространенный процесс с неудовлетворительным ответом на проведенную неоадъювантную терапию с ранним прогрессированием на фоне адъювантной эндокринотерапии. При первом прогрессировании болезни имелись лишь костные метастазы, обычно ассоциирующиеся с благоприятным прогнозом и длительным ответом на терапию. Длительность 1-й линии терапии составила 19 мес., что соответствует данным клинических исследований с ингибиторами CDK4/6 [36–38], несмотря на то что терапия ингибитором CDK4/6 была инициирована при признаках прогрессирования по имеющимся очагам в костях, без смены эндокринологического агента. Однако далее отмечено прогрессирование с клинически значимым поражением плевры, требовавшее регулярных плевроцентезов. Ответ на 1-ю линию химиотерапии таксанами оказался выраженным, но не длительным: уже через 6 мес. отмечено не только бурное прогрессирование по имеющимся проявлениям болезни, но и появление множественных метастатических очагов в печени.

Метастатическое поражение печени определяет неблагоприятный прогноз, снижая показатели ВБП и ОВ. Согласно крупнейшему канцер-регистру по надзору, эпидемиологии и результатам лечения SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results Program) Национального института рака США (National Cancer Institute – NCI), медиана ОВ у пациентов с метастазами в печени составляет 20 мес., для пациентов с диагностированным поражением печени при втором и последующих эпизодах прогрессирования – лишь 17,4 мес.[2]. По данным гистологического исследования биоптата пораженной плевры, у пациентки сохранился люминальный вариант РМЖ с низкой экспрессией HER2 (2+ по данным ИГХ, отсутствие амплификации HER2/neu при FISH). На тот момент у пациентки была возможность получить инновационное лечение трастузумабом дерукстеканом. В течение 2 лет пациентка получала терапию с выраженным ответом, отмечена регрессия симптомов болезни уже после 2 введений препарата, объективный ответ нарастал, и в течение года регресс размеров метастатических очагов достиг 75%, часть очагов в печени перестала определяться. За время лечения не отмечено значимых нежелательных явлений, редукции доз не потребовалось.

Отдельного внимания заслуживает факт дискордантности опухоли по рецепторному статусу. В представленном случае первичная опухоль и метастаз по плевре имели позитивную экспрессию по РЭ и низкую – HER2. Внутрикожные очаги, появившиеся при последнем прогрессировании болезни, полностью сменили фенотип, утратив экспрессию рецепторов половых гормонов, демонстрируя гиперэкспрессию HER2 на 3+ при ИГХ-исследовании, подтвержденную кластерной амплификацией гена при FISH-исследовании.

Все больше научных работ посвящено изменению статусу HER2 в процессе течения заболевания. В 2016 г. опубликованы результаты метаанализа, объединившего 47 исследований, в которых оценен рецепторный статус 3384 пар гистологического материала из первичной опухоли и метастатического очага пациентов, получавших лечение по поводу РМЖ. Полная конверсия статуса с HER2-положительного на HER2-отрицательный отмечена в 7,5%, с HER2-отрицательного на HER2-положительный – в 6,9% случаев [39]. Более современные публикации оценивают любую конверсию статуса HER2, уделяя особое внимание группам HER2-low и HER2-ultra low, учитывая открывающиеся возможности терапии данных подтипов опухолей. В опубликованных данных Алабамского университета [40] конверсия статуса с HER2-low на HER2-положительный между первичной опухолью и метастазом отмечена в 20,5% случаев, в 3,3% случаев зарегистрирована смена статуса с HER2-zero на HER2-положительный. По данным коллег из Германии, оценившим 148 пар образцов опухолей, общая дискордантность по статусу HER2 составила 49,6%, исследователям также удалось установить связь между локализацией метастатических очагов и частотой дискордантности по статусу HER2. По их данным, очаги в легких и по плевре полностью совпадали по статусу HER2 с первичной опухолью, в то время как очаги в костях, мягких тканях и центральной нервной системе чаще всего меняли статус HER2 [41].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полярное деление РМЖ на HER2-позитивный и HER2-негативный подтипы длительное время оставалось клинически обоснованным, определяя прогноз и тактику лечения. Низкая экспрессия рецептора HER2 на опухолевых клетках определяется практически у 60% больных РМЖ, однако попытки применения классических анти-HER-агентов для данной когорты не улучшало результатов терапии. Разработка конъюгата «антитело – цитостатик» нового поколения трастузумаба дерукстекана, нацеленного на рецептор HER2, меняет диагностические подходы и клиническую практику лечения мРМЖ. Результаты исследования DESTINY-Breast04 демонстрируют высокую эффективность трастузумаба дерукстекана при HER2-low РМЖ вне зависимости от экспрессии гормональных рецепторов. Благодаря значимому улучшению показателей выживаемости и высокой частоте достижения объективного ответа трастузумаб дерукстекан становится новой опцией терапии для больных мРМЖ с низкой экспрессией HER2.

В данной публикации представлен успешный опыт терапии трастузумабом дерукстеканом молодой женщины с люминальным HER2-low мРМЖ. Несмотря на агрессивное течение, количество предшествующих линий терапии и распространенность болезни, включая значимое поражение печени, применение трастузумаба дерукстекана позволило в течение 2 лет контролировать болезнь при сохранении высокого качества жизни пациентки. Представленные данные наглядно демонстрируют важность проведения повторных биопсий метастатических очагов для определения актуального фенотипа опухоли и коррекции лечения с учетом конверсии рецепторного статуса.

Поступила / Received 08.04.2024
Поступила после рецензирования / Revised 27.04.2024
Принята в печать / Accepted 29.05.2024

[2] SEER Cancer Statistics Review (CSR) 1975–2016. Available at: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2016/index.html.

Список литературы / References

1. Baselga J, Cortés J, Kim SB, Im SA, Hegg R, Im YH et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(2):109–119. https://doi.org/10.1056/nejmoa1113216.
2. Swain SM, Baselga J, Kim SB, Ro J, Semiglazov V, Campone M et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2015;372(8):724–734. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1413513.
3. Nicolò E, Zagami P, Curigliano G. Antibody-drug conjugates in breast cancer: the chemotherapy of the future? *Curr Opin Oncol.* 2020;32(5):494–502. https://doi.org/10.1097/CCO.0000000000000656.
4. Chen Z, Jia H, Zhang H, Chen L, Zhao P, Zhao J et al. Is HER2 ultra-low breast cancer different from HER2 null or HER2 low breast cancer? A study of 1363 patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2023;202(2):313–323. https://doi.org/10.1007/s10549-023-07079-8.
5. Schettini F, Chic N, Brasó-Maristany F, Paré L, Pascual T, Conte B et al. Clinical, pathological, and PAM50 gene expression features of HER2-low breast cancer. *NPJ Breast Cancer.* 2021;7(1):1. https://doi.org/10.1038/s41523-020-00208-2.
6. Tarantino P, Hamilton E, Tolaney SM, Cortes J, Morganti S, Ferraro E et al. HER2-Low Breast Cancer: Pathological and Clinical Landscape. *J Clin Oncol.* 2020;38(17):1951–1962. https://doi.org/10.1200/JCO.19.02488.
7. Chen Z, Jia H, Zhang H, Chen L, Zhao P, Zhao J et al. Is HER2 ultra-low breast cancer different from HER2 null or HER2 low breast cancer? A study of 1363 patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2023;202(2):313–323. https://doi.org/10.1007/s10549-023-07079-8.
8. Franchina M, Pizzimenti C, Fiorentino V, Martini M, Ricciardi GRR, Silvestris N et al. Low and Ultra-Low HER2 in Human Breast Cancer: An Effort to Define New Neoplastic Subtypes. *Int J Mol Sci.* 2023;24(16):12795. https://doi.org/10.3390/ijms241612795.
9. Horisawa N, Adachi Y, Takatsuka D, Nozawa K, Endo Y, Ozaki Y et al. The frequency of low HER2 expression in breast cancer and a comparison of prognosis between patients with HER2-low and HER2-negative breast cancer by HR status. *Breast Cancer.* 2022;29(2):234–241. https://doi.org/10.1007/s12282-021-01303-3.
10. Tarantino P, Jin Q, Tayob N, Jeselsohn RM, Schnitt SJ, Vincuilla J et al. Prognostic and Biologic Significance of ERBB2-Low Expression in Early-Stage Breast Cancer. *JAMA Oncol.* 2022;8(8):1177–1183. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2022.2286.
11. Xu H, Han Y, Wu Y, Wang Y, Li Q, Zhang P et al. Clinicopathological Characteristics and Prognosis of HER2-Low Early-Stage Breast Cancer: A Single-Institution Experience. *Front Oncol.* 2022;12:906011. https://doi.org/10.3389/fonc.2022.906011.
12. Won HS, Ahn J, Kim Y, Kim JS, Song JY, Kim HK et al. Clinical significance of HER2-low expression in early breast cancer: a nationwide study from the Korean Breast Cancer Society. *Breast Cancer Res.* 2022;24(1):22. https://doi.org/10.1186/s13058-022-01519-x.
13. Jacot W, Maran-Gonzalez A, Massol O, Sorbs C, Mollevi C, Guiu S et al. Prognostic Value of HER2-Low Expression in Non-Metastatic Triple-Negative Breast Cancer and Correlation with Other Biomarkers. *Cancers (Basel).* 2021;13(23):6059. https://doi.org/10.3390/cancers13236059.
14. Tan RSYC, Ong WS, Lee KH, Lim AH, Park S, Park YH et al. HER2 expression, copy number variation and survival outcomes in HER2-low non-metastatic breast cancer: an international multicentre cohort study and TCGA-METABRIC analysis. *BMC Med.* 2022;20(1):105. https://doi.org/10.1186/s12916-022-02284-6.
15. Peiffer DS, Zhao F, Chen N, Hahn OM, Nanda R, Olopade OI et al. Clinicopathologic Characteristics and Prognosis of ERBB2-Low Breast Cancer Among Patients in the National Cancer Database. *JAMA Oncol.* 2023;9(4):500–510. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2022.7476.
16. De Calbiac O, Lusque A, Mailliez A, Bachelot T, Uwer L, Mouret-Reynier MA et al. Comparison of Management and Outcomes in ERBB2-Low vs ERBB2-Zero Metastatic Breast Cancer in France. *JAMA Netw Open.* 2022;5(9):e2231170. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.31170.
17. Guven DC, Sahin TK. The association between HER2-low status and survival in patients with metastatic breast cancer treated with Cyclin-dependent kinases 4 and 6 inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2024;204(3):443–452. https://doi.org/10.1007/s10549-023-07226-1.
18. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, Gutheil JC, Harris LN, Fehrenbacher L et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2002;20(3):719–726. https://doi.org/10.1200/JCO.2002.20.3.719.
19. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med.* 2001;344(11):783–792. https://doi.org/10.1056/NEJM200103153441101.
20. Mass RD, Press MF, Anderson S, Cobleigh MA, Vogel CL, Dybdal N et al. Evaluation of clinical outcomes according to HER2 detection by fluorescence in situ hybridization in women with metastatic breast cancer treated with trastuzumab. *Clin Breast Cancer.* 2005;6(3):240–246. https://doi.org/10.3816/CBC.2005.n.026.
21. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE Jr, Davidson NE et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;353(16):1673–1684. https://doi.org/10.1056/NEJMoa052122.
22. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong JH, Sledge G, Geyer CE Jr et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol.* 2014;32(33):3744–3752. https://doi.org/10.1200/JCO.2014.55.5730.
23. Paik S, Kim C, Wolmark N. HER2 status and benefit from adjuvant trastuzumab in breast cancer. *N Engl J Med.* 2008;358(13):1409–1411. https://doi.org/10.1056/NEJMc0801440.
24. Perez EA, Reinholz MM, Hillman DW, Tenner KS, Schroeder MJ, Davidson NE et al. HER2 and chromosome 17 effect on patient outcome in the N9831 adjuvant trastuzumab trial. *J Clin Oncol.* 2010;28(28):4307–4315. https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.2154.
25. Arnould L, Gelly M, Penault-Llorca F, Benoit L, Bonnetain F, Migeon C et al. Trastuzumab-based treatment of HER2-positive breast cancer: an antibody-dependent cellular cytotoxicity mechanism? *Br J Cancer.* 2006;94(2):259–267. https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602930.
26. Clynes RA, Towers TL, Presta LG, Ravetch JV. Inhibitory Fc receptors modulate in vivo cytotoxicity against tumor targets. *Nat Med.* 2000;6(4):443–446. https://doi.org/10.1038/74704.
27. Fehrenbacher L, Cecchini RS, Geyer CE Jr, Rastogi P, Costantino JP, Atkins JN et al. NSABP B-47/NRG Oncology Phase III Randomized Trial Comparing Adjuvant Chemotherapy With or Without Trastuzumab in High-Risk Invasive Breast Cancer Negative for HER2 by FISH and With IHC 1+ or 2. *J Clin Oncol.* 2020;38(5):444–453. https://doi.org/10.1200/JCO.19.01455.
28. Лубенникова ЕВ, Артамонова ЕВ. Трастузумаб дерукстекан – новая эпоха терапии метастатического рака молочной железы. *Медицинский совет.* 2023;(11):26–33. https://doi.org/10.21518/ms2023-192. Lubennikova EV, Artamonova EV. Trastuzumab deruxtecan heralds new era in the treatment of metastatic breast cancer. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;(11):26–33. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2023-192.
29. Mosele MF, Lusque A, Dieras V, Deluche E, Ducoulombier A, Pistilli B et al. LBA1 Unraveling the mechanism of action and resistance to trastuzumab deruxtecan (T-DXd): Biomarker analyses from patients from DAISY trial. *Ann Oncol.* 2022;33(Suppl. 3):S123. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.03.277.
30. Diéras V, Deluche E, Lusque A, Pistilli B, Bachelot T, Pierga JY et al. Abstract PD8-02: Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) for advanced breast cancer patients (ABC), regardless HER2 status: A phase II study with biomarkers analysis (DAISY). *Cancer Res.* 2022;82(Suppl. 4):PD8-02. https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS21-PD8-02.
31. Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2022;387(1):9–20. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2203690.
32. Modi S, Jacot W, Iwata H, Park YH, Vidal Losada MJ, Li W et al. 376O Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) versus treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with HER2-low unresectable and/or metastatic breast cancer (mBC): Updated survival results of the randomized, phase III DESTINY-Breast04 study. *Ann Oncol.* 2023;34(Suppl. 2):S334–S335. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.09.553.
33. Andre F, Hamilton EP, Loi S, Im SA, Sohn J, Tseng LM et al. Dose-finding and -expansion studies of trastuzumab deruxtecan in combination with other anti-cancer agents in patients (pts) with advanced/metastatic HER2+ (DESTINY-Breast07 [DB-07]) and HER2-low (DESTINY-Breast08 [DB-08]) breast cancer (BC). *J Clin Oncol.* 2022;40(16 Suppl.):3025. https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.3025.
34. Hurvitz SA, Wang LS, Chan D, Phan V, Lomis T, McAndrew NP et al. TRIO-US B-12 TALENT: Phase II neoadjuvant trial evaluating trastuzumab deruxtecan with or without anastrozole for HER2-low, HR+ early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 2022;40(16 Suppl.):TPS623. https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.TPS623.
35. Ogston KN, Miller ID, Payne S, Hutcheon AW, Sarkar TK, Smith I et al. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. *Breast.* 2003;12(5):320–327. https://doi.org/10.1016/s0960-9776(03)00106-1.
36. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im SA et al. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(6):514–524. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911149.
37. Cersosimo RJ. Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors for the management of advanced or metastatic breast cancer in women. *Am J Health Syst Pharm.* 2019;76(16):1183–1202. https://doi.org/10.1093/ajhp/zxz121.
38. Rugo HS, Cristofanilli M, Loibl S, Harbeck N, DeMichele A, Iwata H et al. Prognostic Factors for Overall Survival in Patients with Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer: Analyses From PALOMA-3. *Oncologist.* 2021;26(8):e1339–e1346. https://doi.org/10.1002/onco.13833.
39. Yeung C, Hilton J, Clemons M, Mazzarello S, Hutton B, Haggar F et al. Estrogen, progesterone, and HER2/neu receptor discordance between primary and metastatic breast tumours – a review. *Cancer Metastasis Rev.* 2016;35(3):427–437. https://doi.org/10.1007/s10555-016-9631-3.
40. Anderson S, Bartow BB, Siegal GP, Huang X, Wei S. The dynamics of HER2-low expression during breast cancer progression. *Breast Cancer Res Treat.* 2023;201(3):437–446. https://doi.org/10.1007/s10549-023-07020-z.
41. Almstedt K, Krauthauser L, Kappenberg F, Wagner DC, Heimes AS, Battista MJ et al. Discordance of HER2-Low between Primary Tumors and Matched Distant Metastases in Breast Cancer. *Cancers (Basel).* 2023;15(5):1413. https://doi.org/10.3390/cancers15051413.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Е.В. Лубенникова, И.П. Ганьшина, Е.В. Артамонова**
Концепция и дизайн исследования – **Е.В. Лубенникова, И.П. Ганьшина**
Написание текста – **Е.В. Лубенникова, И.П. Ганьшина, М.Ш. Манукян**
Сбор и обработка материала – **Е.В. Лубенникова, И.П. Ганьшина, М.Ш. Манукян, И.Е. Тюрин**
Обзор литературы – **Е.В. Лубенникова, М.Ш. Манукян**
Анализ материала – **Е.В. Лубенникова, И.П. Ганьшина, М.Ш. Манукян**
Редактирование – **И.П. Ганьшина, Е.В. Артамонова**
Утверждение окончательного варианта статьи – **Е.В. Артамонова, И.П. Ганьшина**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Elena V. Lubennikova, Inna P. Ganshina, Elena V. Artamonova**
Study concept and design – **Elena V. Lubennikova, Inna P. Ganshina**
Text development – **Elena V. Lubennikova, Inna P. Ganshina, Mariam Sh. Manukyan**
Collection and processing of material – **Elena V. Lubennikova, Inna P. Ganshina, Mariam Sh. Manukyan, Igor E. Tyurin**
Literature review – **Elena V. Lubennikova, Mariam Sh. Manukyan**
Material analysis – **Elena V. Lubennikova, Inna P. Ganshina, Mariam Sh. Manukyan**
Editing – **Inna P. Ganshina, Elena V. Artamonova**
Approval of the final version of the article – **Elena V. Artamonova, Inna P. Ganshina**

Согласие пациента на публикацию: пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patient signed informed consent regarding publishing the data.

Информация об авторах:

Лубенникова Елена Владимировна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1 с дневным стационаром отдела лекарственного лечения Научно-исследовательского института клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; lubennikova@yandex.ru
Ганьшина Инна Петровна, к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1 с дневным стационаром отдела лекарственного лечения Научно-исследовательского института клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; ganshinainna77@mail.ru
Манукян Марьям Шираковна, врач-онколог онкологического отделения противоопухолевой лекарственной терапии №2 с дневным стационаром отдела лекарственного лечения Научно-исследовательского института клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; manukyanmariam6@gmail.com
Тюрин Игорь Евгеньевич, д.м.н., профессор, заместитель директора по науке Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной онкологии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; igortyurin@gmail.com
Артамонова Елена Владимировна, д.м.н., профессор кафедры онкологии и лучевой терапии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; заведующая кафедрой онкологии и торакальной хирургии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1; заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии №1 с дневным стационаром отдела лекарственного лечения Научно-исследовательского института клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; artamonovae@mail.ru

Information about the authors:

Elena V. Lubennikova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher at the Department of Antitumor Drug Therapy No. 1 with a Day Hospital of the Department of Drug Treatment of the Scientific Research Institute of Clinical Oncology named after N.N. Trapeznikov, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; lubennikova@yandex.ru
Inna P. Ganshina, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher at the Department of Antitumor Drug Therapy No. 1 with a Day Hospital of the Department of Drug Treatment of the Scientific Research Institute of Clinical Oncology named after N.N. Trapeznikov, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ganshinainna77@mail.ru
Mariam Sh. Manukyan, Oncologist of the Oncology Department of Antitumor Drug Therapy No. 2 with a Day Hospital of the Department of Drug Treatment of the Scientific Research Institute of Clinical Oncology named after N.N. Trapeznikov, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; manukyanmariam6@gmail.com
Igor E. Tyurin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Science, Research Institute of Clinical and Experimental Oncology, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; igortyurin@gmail.com
Elena V. Artamonova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Oncology and Radiation Therapy, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Head of the Department of Oncology and Thoracic Surgery, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; Head of the Department of Antitumor Drug Therapy No. 1 with a day hospital of the Department of Drug Treatment of the Scientific Research Institute of Clinical Oncology named after. N.N. Trapeznikov, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; artamonovae@mail.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-251

Клинический случай / Clinical case

Эволюция терапии ALK-позитивных карцином легкого: применение ALK-ингибиторов третьего поколения в реальной клинической практике

А.Ф. Насретдинов[1], А.В. Султанбаев[1]✉, rkodrb@yandex.ru, **Ш.И. Мусин[1], К.В. Меньшиков[1,2], Р.Т. Аюпов[1], А.А. Измайлов[1], Г.А. Серебренников[1], В.Е. Аскаров[1], Д.В. Феоктистов[1]**

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

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

Резюме

Рак легкого в настоящее время является разнородной группой заболеваний, его гетерогенность обусловлена не только фенотипическим, но и генетическим профилем. Особое место занимают подтипы, имеющие драйверные мутации. Благодаря новым противоопухолевым агентам – ингибиторам малых молекул стало возможным значительно увеличить шансы пациентов на выживание. В диагностическую панель чаще всего входят мутации в генах *EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *BRAF*, несколько реже определяются генетические изменения в *MET*, *KRAS*, *HER2*, *NTRK* и др. Такое распределение, скорее всего, объясняется доступностью соответствующих ингибиторов. В статье приводится обзор ALK-ингибиторов разных поколений, применяемых в Российской Федерации, среди которых – кризотиниб, церитиниб, алектиниб и лорлатиниб. Указанные препараты входят в клинические рекомендации по лечению ALK-позитивных карцином легкого всех крупных онкологических сообществ. В статье также описаны результаты регистрационных исследований, доказывающих преимущество ALK-ингибиторов перед стандартной терапией, в том числе исследования CROWN. В указанном исследовании представитель последнего поколения ALK-ингибиторов лорлатиниб демонстрирует превосходство над кризотинибом со снижением риска прогрессирования или смерти на 73% и лучшие показатели интракраниального ответа. Приводится описание клинического случая лечения метастатического рака легкого с применением ALK-ингибитора третьего поколения лорлатиниба. Препарат был назначен в первой линии терапии. Результат лечения пациента указывает на высокую эффективность лорлатиниба в первой линии лечения рака легкого с транслокацией ALK наряду с низкой токсичностью. Период лечения составляет уже более 70 мес., пациент продолжает терапию на момент последнего контроля. Зарегистрирован полный ответ на терапию лорлатинибом. На фоне лечения были зарегистрированы нежелательные явления: гипертриглицеридемия 1-й степени токсичности, гиперхолестеринемия 2-й степени токсичности, повышение печеночных трансаминаз 1-й степени токсичности.

Ключевые слова: ALK, лорлатиниб, аденокарцинома, CROWN, клинический случай, немелкоклеточный рак легкого, драйверные мутации

Для цитирования: Насретдинов АФ, Султанбаев АВ, Мусин ШИ, Меньшиков КВ, Аюпов РТ, Измайлов АА, Серебренников ГА, Аскаров ВЕ, Феоктистов ДВ. Эволюция терапии ALK-позитивных карцином легкого: применение ALK-ингибиторов третьего поколения в реальной клинической практике. *Медицинский совет*. 2024;18(10):74–80. https://doi.org/10.21518/ms2024-251.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Evolution of therapy for ALK-positive lung carcinomas: Application of third-generation ALK inhibitors in real clinical practice

Ainur F. Nasretdinov[1], Alexander V. Sultanbaev[1]✉, rkodrb@yandex.ru, **Shamil I. Musin[1], Konstantin V. Menshikov[1,2], Rustam T. Ayupov[1], Adel A. Izmailov[1], Grigory A. Serebrennikov[1], Vadim E. Askarov[1], Dmitriy V. Feoktistov[1]**

[1] Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia

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

Abstract

Lung cancer is currently a heterogeneous group of diseases, whose heterogeneity is determined not only by its phenotypic, but also by its genetic profile. A special place is occupied by subtypes that have driver mutations. Due to new antitumor agents – small molecule inhibitors – it has become possible to significantly increase patients' chances of survival. The diagnostic panel most often includes mutations in the *EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *BRAF* genes; somewhat less frequently, genetic changes in *MET*, *KRAS*, *HER2*, *NTRK*, etc. are determined. This distribution is most likely explained by the availability of appropriate inhibitors. The article provides an overview of different generations of ALK inhibitors known in the Russian Federation, among them the most famous: crizotinib, ceritinib, alectinib and lorlatinib. These drugs are included in the clinical guidelines for the treatment of ALK-positive lung carcinomas of all major oncology societies. The article describes

© Насретдинов АФ, Султанбаев АВ, Мусин ШИ, Меньшиков КВ, Аюпов РТ, Измайлов АА, Серебренников ГА и др., 2024

the results of registration studies proving the advantage of ALK inhibitors over standard therapy, including the results of the CROWN study. In this study, the latest generation of ALK inhibitors, lorlatinib, demonstrates superiority over crizotinib, with a 73% reduction in the risk of progression or death and better intracranial response rates. A description of a clinical case of treatment of metastatic lung cancer using the third generation ALK inhibitor lorlatinib is provided. The drug was prescribed in the first line of therapy. The patient's treatment outcome indicates high efficacy of lorlatinib in the first-line treatment of ALK translocation-positive lung cancer, along with low toxicity. The treatment period has already been more than 70 months and the patient continues therapy at the time of the last control. A complete response to lorlatinib therapy was recorded. During treatment, the following adverse events were recorded: hypertriglyceridemia, grade 1 toxicity, hypercholesterolemia, grade 2 toxicity, increased liver transaminases, grade 1 toxicity.

Keywords: ALK, lorlatinib, adenocarcinoma, CROWN, clinical case, non-small cell lung cancer, driver mutations

For citation: Nasretdinov AF, Musin ShI, Menshikov KV, Sultanbaev AV, Ayupov RT, Izmailov AA, Serebrennikov GA, Askarov VE, Feoktistov DV. Evolution of therapy for ALK-positive lung carcinomas: Application of third-generation ALK inhibitors in real clinical practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(10):74–80. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-251.

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

ВВЕДЕНИЕ

В 2001 г., с момента открытия слияния BCR-ABL при хроническом миелолейкозе, был открыт путь к изучению драйверных мутаций. Это позволило полностью перевернуть представление о прогнозах выживаемости при терапии метастатических форм злокачественных опухолей. *EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *BRAF*, *BRCA*, *ERBB*, *FGFR* и многие другие генетические изменения, приводящие к активному канцерогенезу, позволяют применять специфические блокаторы, оказывающие противоопухолевый эффект [1–3]. Плюсы такой терапии заключаются в специфическом подавлении особых звеньев развития опухоли, что чаще всего проявляется в более выраженном противоопухолевом ответе при минимальных токсических проявлениях.

Вероятно, одним из самых изученных, в том числе и по многообразию драйверных генетических аберраций, является немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ). В 2007 г. японские исследователи открыли новую мишень для терапии рака легкого – киназу анапластической лимфомы (ALK). Инверсия в хромосоме 2p, приводящая к образованию слитого гена, содержащего части гена белка EML4 (Echinoderm microtubule-associated protein-like 4) и гена *ALK* в НМРЛ, запускает онкогенную активацию и трансформацию клетки. На практике пациентами со слияниями EML4-ALK чаще всего оказываются молодые некурящие женщины с аденокарциномой; в популяции их доля равна примерно 3–7% от всех аденокарцином [4, 5].

Золотым стандартом для диагностики ALK-транслокации является FISH-исследование (флуоресцентная гибридизация *in situ*) [6]. Наличие ALK-слияния изначально ухудшало прогнозы пациентов по выживаемости по сравнению с другими вариантам терапии благодаря высокой скорости пролиферации и частому метастазированию в головной мозг [7, 8]. Предпочтительной терапией для лечения этого молекулярного типа НМРЛ считалась терапия комбинацией «платина + пеметрексед», показывающая лучшие результаты у ALK-позитивных пациентов по сравнению с ALK-негативными с точки зрения выживаемости без прогрессирования (ВБП). Однако в крупных метаанализах отмечено, что данное преимущество не достигается у пациентов в группе некурящих или имеющих короткий анамнез курения, т. е. у основного контингента ALK-позитивных пациентов [9].

Первым ALK-ингибитором для лечение ALK-позитивных карцином легкого стал кризотиниб. Изначально позиционировавший себя как MET-ингибитор (mesenchymal-epithelial transition), он неожиданно показал высокую анти-ALK-активность [5]. В исследовании 3-й фазы PROFILE 1014 проводилось сравнение двух рандомизированных групп пациентов с метастатическим НМРЛ с выявленной ALK-транслокацией: исследуемая группа получала кризотиниб в дозе 250 мг/сут, контрольная – стандартную терапию комбинацией пеметрекседа и цисплатина/карбоплатина. Результаты оценки первичной конечной точки ВБП указали на преимущество в исследуемой группе: медиана 10,9 мес. против 7,0 мес. (отношение рисков (ОР) 0,45; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,35–0,60), P < 0,001, со снижением риска прогрессирования или смерти на 55%, а частота объективного ответа составила 74% (95% ДИ 67–81) против 45% (95% ДИ 37–53), P < 0,001 [10]. Кризотиниб стал стандартом лечения 1-й линии запущенных форм ALK-позитивного НМРЛ и оставался таковым очень длительное время. Однако, по различным данным, кризотиниб обладал недостаточной интракраниальной активностью, что стало значительным ограничением в борьбе с ALK-позитивными карциномами [11].

В 2017 г. было зарегистрировано второе поколение ALK-ингибиторов. В исследовании ASCEND-4 проводилось сравнение церитиниба в 1-й линии терапии распространенного ALK-позитивного НМРЛ со стандартной химиотерапией комбинацией цисплатина/карбоплатина и пеметрекседа. Результаты исследования указали на значительное увеличение медианы ВБП в группе церитиниба со снижением риска прогрессирования или смерти в исследуемой группе на 45%: 16,6 мес. (95% ДИ 12,6–27,2) против 8,1 мес. (95% ДИ 5,8–11,1) в стандартной группе (ОР 0,55; 95% ДИ 0,42–0,73), p < 0,00001 [12]. Результаты почти двукратного увеличения ВБП в совокупности с увеличением частоты контроля над метастазами в головном мозге обнадеживали прогнозы пациентов с запущенными

ALK-формами. Церитиниб оказался эффективнее химиотерапии с точки зрения 2-й линии у кризотиниб-резистентных форм опухолей, достигая величины общего уровня ответа в 56% и медианы ВБП в 6,9 мес. [13, 14].

Следующим терапевтическим агентом стал алектиниб, известный в современной противоопухолевой терапии по исследованию ALEX. Особенность этого исследования заключалась в сравнении не с химиотерапией, а с принятым стандартом таргетной терапии – кризотинибом [15]. В 2020 г. были получены данные по медиане ВБП в обеих группах: в исследуемой группе риск негативного исхода в виде прогрессирования или смерти был ниже на 57% (ОР 0,43; 95% ДИ 0,32–0,58): 34,8 мес. в группе алектиниба и 10,9 мес. – кризотиниба [16]. При этом через 5 лет были живы 62,5% пациентов, а частота интракраниального ответа составила 81% с медианой длительности ответа 17,3 мес. [15]. Высокая эффективность алектиниба и церитиниба обусловила их приоритет в терапии ALK-позитивного НМРЛ, а также в случае неудачи на терапии 1-й линии ALK-ингибиторами первого поколения [13, 14, 17, 18].

В 2021 г. FDA (Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США) зарегистрировало ALK-ингибитор третьего поколения лорлатиниб. Его появление было отмечено несколькими тезисами [19]:

- лорлатиниб способен преодолевать мутации устойчивости к *ALK* (G1202R), возникшие после ALK-ингибиторов второго поколения;
- выраженная активность в отношении метастазов в головной мозг с самым высоким уровнем внутричерепного ответа (82%) при назначении в качестве терапии 1-й линии с сопоставимой частотой объективного ответа среди других ALK-ингибиторов;
- лорлатиниб – предпочтительный вариант после неэффективности ингибиторов второго поколения;
- лорлатиниб имеет особый профиль токсичности с наиболее частыми нежелательными явлениями в виде гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии и увеличения массы тела.

В регистрационном исследовании CROWN лорлатиниб, как и алектиниб, сравнивали с кризотинибом. Недавно были представлены последние данные по оценке ВБП. За период почти 5-летнего наблюдения риск прогрессирования или смерти в группе лорлатиниба снизился на 81% (ОР 0,19; 95% ДИ 0,13–0,27), при этом медиана выживаемости в группе лорлатиниба все еще не достигнута, а в группе кризотиниба составила 9,1 мес. [20]. Среди всех возможных ранее зарегистрированных ALK-ингибиторов этот показатель оказался самым низким. Кроме того, прямое сравнение 12-месячного уровня интракраниальной прогрессии показало некоторое преимущество в группе лорлатиниба – 4,8% против 1%, при этом риск интракраниальной прогрессии на лорлатинибе снижается на 94% по сравнению с кризотинибом [20, 21]. Несмотря на возможность преодоления резистентности к ингибиторам тирозинкиназы второго поколения, непрямой сравнительный анализ указывает на максимизацию эффективности терапии при применении лорлатиниба в 1-й линии, чем последовательно [21]. Среди алектиниба, церитиниба и кризотиниба именно лорлатиниб имеет наибольшую вероятность достижения наилучшего объективного общего и интракраниального ответа, однако выраженных различий в общей выживаемости и профиле безопасности не выявлено [22]. В Российской Федерации в настоящее время терапия лорлатинибом широко не распространена, поэтому разбор случаев реальной практики имеет огромное значение.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент Н., 1976 года рождения, в 2014 г. был направлен в Республиканский клинический онкологический диспансер (Уфа) с признаками органического поражения головного мозга. После обследования были получены следующие данные. МРТ (магнитно-резонансная томография) головного мозга от апреля 2014 г.: парасагиттально в левой лобной доле, прилегая к серпу мозга, выявляется объемное образование овальной формы неоднородной структуры, слабогипоинтенсивное, с участками гиперинтенсивного МР-сигнала размером 40,8 × 38,6 × 41,4 мм с четкими, неровными контурами с зоной перифокального отека, компримирующее передний рог левого бокового желудочка и локальные борозды; парасагиттально в правой затылочной доле, прилегая к серпу мозга, выявляется объемное образование овальной формы неоднородной структуры, слабогиперинтенсивное, с участками гиперинтенсивного МР-сигнала размером 37,0 × 34,6 × 40,4 мм с четкими, неровными контурами, без зоны перифокального отека, компримирующее локальные борозды; боковые желудочки асимметричные, смещены вправо; передний рог левого бокового желудочка компримирован; третий и четвертый желудочки не расширены; субарахноидальное пространство над конвекситальными поверхностями левой лобной и правой затылочной области сдавлены.

В апреле 2014 г. проведена краниотомия с удалением опухоли левой лобной доли. Материал, полученный при верификации, соответствовал метастазу аденокарциномы легкого. Учитывая данные компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК), наличие в верхней доле левого легкого солидного очага до 7 мм, множественных очагов в легких до 3 мм, выставлен окончательный диагноз «рак левого легкого, IV стадия, cTXN0M1, с метастазами в головной мозг и легкие».

В июне 2014 г. проведена стереотаксическая лучевая терапия на очаг в затылочной доле. В декабре 2014 г. по данным очередной МРТ головного мозга была отмечена отрицательная динамика в виде увеличения размеров образования в правой затылочной доле до 61 × 51 × 46 мм, выраженный перифокальный отек с компрессией боковых желудочков и смещением срединных структур влево, в левой лобной области – постоперационные кистозно-глиозные изменения. Проведена повторная краниотомия с удалением метастаза. С 1 февраля 2015 г. проведена дистанционная лучевая терапия на весь объем головного мозга в дозе 30 Гр. В декабре 2015 г. вновь отмечен

рецидив в левой лобной области головного мозга. По поводу рецидива проведен повторный сеанс стереотаксической лучевой терапии. В ноябре 2018 г. вновь отмечена прогрессия в головном мозге по МРТ, в сравнении с предыдущими данными – отрицательная динамика: в правой теменно-затылочной области на фоне постоперационных и постлучевых изменений объемное образование неоднородного МР-сигнала, вероятно, за счет отложения гемосидерина размером 35 × 32 × 43 мм (поперечный, переднезадний, вертикальный); увеличился перифокальный отек, распространяющийся через валик мозолистого тела на противоположное полушарие; правый боковой желудочек компримирован, деформирован; отмечается сглаженность прилежащего субарахноидального пространства; после внутривенного (в/в) введения контраста отмечается патологическое, интенсивное, неоднородное, преимущественно кольцевидное накопление контраста (*рис. 1A*). По поводу прогрессии проведено удаление опухоли затылочной области.

В январе 2018 г. выполнена КТ ОГК и органов брюшной полости (ОБП): легкие воздушные, усиление легочного рисунка за счет сосудистого компонента и перибронхиального уплотнения. Слева в S1/2, S6, справа в S4 визуализируются очаги уплотнения без четких контуров размерами до 6 × 8 мм (метастазы) (*рис. 2A*, *2C*, *2E*). Проведено молекулярно-генетическое тестирование, в результате которого выявлена ALK-транслокация.

Пациент начал прием лорлатиниба в дозе 100 мг/сут с декабря 2018 г. На МРТ-контроле через 3 мес. прогрессирование не отмечается. В правой теменно-затылочной области сохраняется порэнцефалическая киста прежних размеров – примерно 38 × 28 × 44 мм, правый боковой желудочек расширен, деформирован, валик мозолистого тела не визуализируется. После в/в введения контраста патологического накопления контраста нет, незначительное накопление контраста утолщенной теменной области в зоне операционного доступа. В левой лобной доле сохраняются постоперационные и постлучевые изменения. Субкортикально парасагиттально, конвекситально в задних отделах левой лобной доли визуализируются мелкие зоны глиоза до 4 мм. В левой височной доле юкстакортикально сохраняется зона патологического МР-сигнала до 5 мм в диаметре, после в/в введения контраста убедительного накопления контраста нет (*рис. 1B*).

Контроль на всех последующих МРТ в период с сентября 2019 г. по январь 2024 г. в сравнении с предыдущими МРТ-данными – без динамики (*рис. 1B*). КТ-контроль ОГК и ОБП в период 2019–2024 гг.: данных об опухолевой патологии не выявлено, ранее описанные образования в легких не визуализируются (*рис. 2B*, *2D*, *2F*). На данный момент уровень ответа на терапию полный по всем ранее зарегистрированным очагам. Лечение продолжается. Время успешной терапии лорлатинибом составило около 77 мес. на момент последнего наблюдения (в мае 2024 г.).

Данных о непереносимой токсичности не получено. За время лечения наблюдались:

- повышение уровня ферментов печени до 1-й степени токсичности по CTC-AE V5.0;
- гипертриглицеридемия 1-й степени токсичности;
- гиперхолестеринемия 2-й степени токсичности.

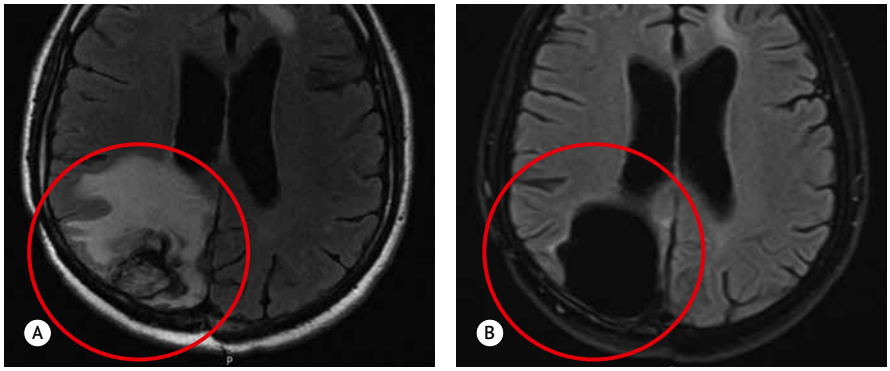
Других нежелательных явлений зарегистрировано не было. Получает сопутствующую терапию розувастатином в дозе 10 мг/сут. Модификации дозы либо прерывания терапии не было зарегистрировано.

ОБСУЖДЕНИЕ

В оригинальном исследовании лорлатиниб показал выживаемость без прогрессирования 64% на отметке в 3 года. В представленном клиническом случае пациент перешагнул отметку почти в 6 лет, явно преодолевая возможную медиану ВБП, при этом он изначально находился в неблагоприятной прогностической группе ввиду метастазирования в головной мозг. Кроме того, достигнуты не только высокие показатели выживаемости, но и глубина ответа: после начала приема лорлатиниба зарегистрирован быстрый и полный ответ – исчезновение всех ранее регистрируемых очагов. У пациента наблюдалась характерная для лорлатиниба токсичность в виде гиперлипидемии, выраженность нежелательного явления не превышала 2-й степени токсичности и легко корректировалась приемом розувастатина в дозе 10 мг/сут. Необходимо отметить, что какое-то время пациент находился без системной терапии, тем не менее даже в этом случае до следующей прогрессии прошло почти 3 года. Возможно, биологические особенности скорости роста опухоли также могли повлиять на достигнутый успех терапии лорлатинибом. Это может означать, что среди ALK-позитивных пациентов могут быть отдельные прогностические группы с пока неизвестными определяющими маркерами. Отдельно взятый случай успешного лечения пациента,

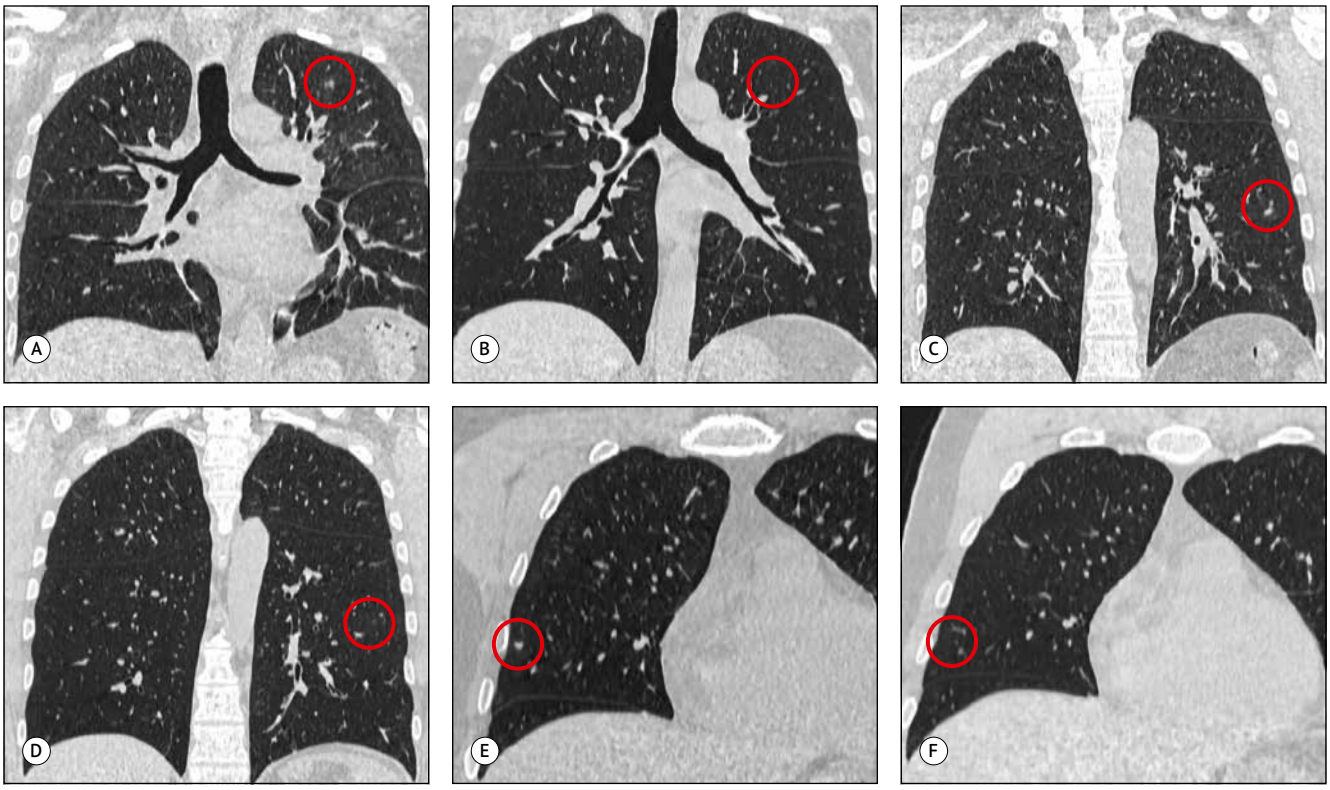
● ***Рисунок 1.*** Динамика опухоли на момент прогрессии в 2018 г. и последующих МРТ-картин с момента первого контроля на фоне лорлатиниба

● ***Figure 1.*** Time-dependent presentation of tumour changes at the time of progression in 2018 and subsequent MRI images from the date of the first check-up MRI image on lorlatinib therapy



A – прогрессирующий метастаз в правой теменно-затылочной доле; B – порэнцефалическая киста в правой теменно-затылочной доле как следствие перенесенной операции, отсутствие прогрессии за время лечения.

● ***Рисунок 2.*** Динамика исчезновения регистрируемых метастатических очагов в легком с 2018 г. по январь 2024 г.
● ***Figure 2.*** Time-dependent disappearance of metastatic foci in the lung for the period from 2018 to January 2024.



A – метастатический очаг в верхней доле левого легкого в 2018 г.; B – полная резорбция метастатического очага в верхней доле левого легкого со стабилизацией до последнего контроля в 2024 г.; C – метастатический очаг в нижней доле левого легкого в 2018 г.; D – полная резорбция метастатического очага в нижней доле левого легкого со стабилизацией до последнего контроля в 2024 г.; E – метастатический очаг в средней доле правого легкого в 2018 г.; F – полная резорбция метастатического очага в средней доле правого легкого со стабилизацией на последнем контроле в 2024 г.

разумеется, не говорит о возможной удачной терапии для всех пациентов. Тем не менее в совокупности с данными клинических исследований этот пример подтверждает эффективность выбранной тактики. Также можно говорить о том, что особенности статистических данных помогут уточнить группу пациентов, которые смогут получать наилучший результат от лечения, как в приведенном клиническом случае, когда основное прогрессирование касалось интракраниального поражения, а лорлатиниб (позиционируемый как препарат с лучшим интракраниальным эффектом) справился как нельзя более достойно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лорлатиниб в настоящее время является одним из самых перспективных агентов для лечения ALK-позитивного НМРЛ. Результаты клинических исследований и обнадеживающие данные из реальной клинической практики не позволяют усомниться в увеличении шансов на выживание для пациентов при помощи новых ингибиторов тирозинкиназ. Интересным моментом является увеличенная активность в головном мозге, позволяющая предотвратить нежелательные исходы, связанные с интракраниальным прогрессированием болезни. Лорлатиниб также обладает особым профилем токсичности, что предполагает более внимательное наблюдение за пациентом, принимающим препарат. Но в представленном клиническом случае, к счастью, нежелательные явления характеризовались низким уровнем токсичности и не повлияли на комфорт жизни пациента или терапию. В связи с тем что в разных регионах РФ доступность лекарственных средств различна, для лечения ALK-позитивных опухолей в первую очередь всегда стоит рассматривать таргетные агенты, но по возможности отдавать предпочтение препаратам более позднего поколения.

Поступила / Received 11.04.2024
Поступила после рецензирования / Revised 03.05.2024
Принята в печать / Accepted 05.06.2024

Список литературы / References

1. Waarts MR, Stonestrom AJ, Park YC, Levine RL. Targeting mutations in cancer. *J Clin Invest.* 2022;132(8):e154943. https://doi.org/10.1172/jci154943.
2. Shim HS, Choi YL, Kim L, Chang S, Kim WS, Roh MS et al. Molecular Testing of Lung Cancers. *J Pathol Transl Med.* 2017;51(3):242–254. https://doi.org/10.4132/jptm.2017.04.10.
3. Cooper AJ, Sequist LV, Lin JJ. Third-generation EGFR and ALK inhibitors: mechanisms of resistance and management. *Nat Rev Clin Oncol.* 2022;19(8):499–514. https://doi.org/10.1038/s41571-022-00639-9.
4. Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature.* 2007;448(7153):561–566. https://doi.org/10.1038/nature05945.
5. Imyanitov EN, Iyevleva AG, Levchenko EV. Molecular testing and targeted therapy for non-small cell lung cancer: Current status and perspectives. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2021;157:103194. https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2020.103194.

6. Kim H, Chung JH. Overview of clinicopathologic features of ALK-rearranged lung adenocarcinoma and current diagnostic testing for ALK rearrangement. *Transl Lung Cancer Res.* 2015;4(2):149–155. https://doi.org/10.3978/j.issn.2218-6751.2014.12.02.
7. Shi W, Dicker AP. CNS Metastases in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer and ALK Gene Rearrangement. *J Clin Oncol.* 2016;34(2):107–109. https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.9682.
8. Drilon A, Lin JJ, Filleron T, Ni A, Milia J, Bergagnini I et al. Frequency of Brain Metastases and Multikinase Inhibitor Outcomes in Patients With RET-Rearranged Lung Cancers. *J Thorac Oncol.* 2018;13(10):1595–1601. https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.07.004.
9. Shaw AT, Varghese AM, Solomon BJ, Costa DB, Novello S, Mino-Kenudson M et al. Pemetrexed-based chemotherapy in patients with advanced, ALK-positive non-small cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2013;24(1):59–66. https://doi.org/10.1093/annonc/mds242.
10. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2014;371(23):2167–2177. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408440.
11. Awad MM, Shaw AT. ALK inhibitors in non-small cell lung cancer: crizotinib and beyond. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2014;12(7):429–439. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4215402/.
12. 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.
13. 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.
14. Ceritinib Outperforms Chemo as Second-Line Treatment. *Cancer Discov.* 2016;6(12):OF5. https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-NB2016-135.
15. 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.
16. Mok T, Camidge DR, Gadgeel SM, Rosell R, Dziadziuszko R, Kim DW et al. Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naive 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.
17. Tran PN, Klempner SJ. Focus on Alectinib and Competitor Compounds for Second-Line Therapy in ALK-Rearranged NSCLC. *Front Med (Lausanne).* 2016;3:65. https://doi.org/10.3389/fmed.2016.00065.
18. Beardslee T, Lawson J. Alectinib and Brigatinib: New Second-Generation ALK Inhibitors for the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer. *J Adv Pract Oncol.* 2018;9(1):94–101. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6296421/.
19. Riudavets M, Planchard D. An update on lorlatinib: a novel first line treatment for ALK-positive advanced lung cancer. *Expert Opin Pharmacother.* 2023;24(3):291–299. https://doi.org/10.1080/14656566.2022.2161880.
20. Solomon BJ, Liu G, Felip E, Mok TSK, Soo RA, Mazieres J et al. Lorlatinib Versus Crizotinib in Patients With Advanced ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: 5-Year Outcomes From the Phase III CROWN Study. *J Clin Oncol.* 2024:JCO2400581. https://doi.org/10.1200/JCO.24.00581.
21. Ou SI, 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.
22. Wang L, Sheng Z, Zhang J, Song J, Teng L, Liu L et al. Comparison of lorlatinib, alectinib and brigatinib in ALK inhibitor-naive/untreated ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and network meta-analysis. *J Chemother.* 2022;34(2):87–96. https://doi.org/10.1080/1120009X.2021.1937782.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **А.Ф. Насретдинов, А.В. Султанбаев**
Концепция и дизайн исследования — **А.В. Султанбаев**
Написание текста – **А.Ф. Насретдинов, А.В. Султанбаев**
Сбор и обработка материала – **А.Ф. Насретдинов, А.В. Султанбаев, Ш.И. Мусин, К.В. Меньшиков, Р.Т. Аюпов, А.А. Измайлов, Г.А. Серебренников, В.Е. Аскаров, Д.В. Феоктистов**
Обзор литературы – **А.Ф. Насретдинов, А.В. Султанбаев, Ш.И. Мусин, К.В. Меньшиков**
Анализ материала – **А.Ф. Насретдинов, А.В. Султанбаев, Ш.И. Мусин, К.В. Меньшиков**
Редактирование – **А.Ф. Насретдинов, А.В. Султанбаев, Ш.И. Мусин, К.В. Меньшиков**
Утверждение окончательного варианта статьи – **А.Ф. Насретдинов, А.В. Султанбаев, Ш.И. Мусин, К.В. Меньшиков, Р.Т. Аюпов, А.А. Измайлов, Г.А. Серебренников, В.Е. Аскаров, Д.В. Феоктистов**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Ainur F. Nasretdinov, Alexander V. Sultanbaev**
Study concept and design – **Alexander V. Sultanbaev**
Text development – **Ainur F. Nasretdinov, Alexander V. Sultanbaev**
Collection and processing of material – **Ainur F. Nasretdinov, Alexander V. Sultanbaev, Shamil I. Musin, Konstantin V. Menshikov, Rustam T. Ayupov, Adel A. Izmailov, Grigory A. Serebrennikov, Vadim E. Askarov, Dmitriy V. Feoktistov**
Literature review – **Ainur F. Nasretdinov, Alexander V. Sultanbaev, Shamil I. Musin, Konstantin V. Menshikov**
Material analysis – **Ainur F. Nasretdinov, Alexander V. Sultanbaev, Shamil I. Musin, Konstantin V. Menshikov**
Editing – **Ainur F. Nasretdinov, Alexander V. Sultanbaev, Shamil I. Musin, Konstantin V. Menshikov**
Approval of the final version of the article – **Ainur F. Nasretdinov, Alexander V. Sultanbaev, Shamil I. Musin, Konstantin V. Menshikov, Rustam T. Ayupov, Adel A. Izmailov, Grigory A. Serebrennikov, Vadim E. Askarov, Dmitriy V. Feoktistov**

Согласие пациента на публикацию: пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patient signed informed consent regarding publishing the data.

Информация об авторах:

Насретдинов Айнур 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; ainur_doc@mail.ru

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

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

Меньшиков Константин Викторович, к.м.н., врач-онколог отдела химиотерапии, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; доцент кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии Института дополнительного профессионального образования, Башкирский государственный медицинский университет; 450000, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; https://orcid.org/0000-0003-3734-2779; kmenshikov80@bk.ru
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 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
Серебренников Григорий Андреевич, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №2; Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; https://orcid.org/0000-0002-7082-0085; g.serebrennikov@mail.ru
Аскаров Вадим Евгеньевич, заведующий отделением филиала, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; https://orcid.org/0000-0003-0988-7261; ufa.askarov@gmail.com
Феоктистов Дмитрий Владимирович, врач-онколог, заведующий отделением абдоминальной онкологии №2, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; https://orcid.org/0009-0009-9270-8172; dimafeoktistov@mail.ru

Information about the authors:

Ainur F. Nasretdinov, 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
Alexander V. Sultanbaev, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Anticancer Drug Therapy, Republican Clinical Oncology Dispensaryn; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; https://orcid.org/0000-0003-0996-5995; rkodrb@yandex.ru
Shamil I. Musin, Cand. Sci. (Med.), Head of the Surgery 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
Konstantin V. Menshikov, Cand. Sci. (Med.), Oncologist of the Department of Anticancer Drug Therapy, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; Associate Professor of the Department of Oncology with courses in Oncology and Pathological Anatomy at the Institute of Additional Professional Education; 3, Lenin St., Ufa, 450000, Russia; https://orcid.org/0000-0003-3734-2779; kmenshikov80@bk.ru
Rustam T. Ayupov, Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for the Medical Department, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; https://orcid.org/0000-0002-6769-7194; ru2003@bk.ru
Adel A. Izmailov, Dr. Sci. (Med.), Chief Physician, Republican Clinical Oncological Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; https://orcid.org/0000-0002-8461-9243; izmailov75@mail.ru
Grigory A. Serebrennikov, Oncologist, Department of Antitumor Drug Therapy No. 2, Republican Clinical Oncological Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; https://orcid.org/0000-0002-7082-0085; g.serebrennikov@mail.ru
Vadim E. Askarov, Head of the Branch Office, Republican Clinical Oncological Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; https://orcid.org/0000-0003-0988-7261; ufa.askarov@gmail.com
Dmitriy V. Feoktistov, Head of the Department of Abdominal Oncology No. 2, Republican Clinical Oncological Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; https://orcid.org/0009-0009-9270-8172; dimafeoktistov@mail.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-245

Обзорная статья / Review article

Эволюция лечения распространенного рака шейки матки: от монотерапии цисплатином до иммуноонкологических комбинаций

А.А. Румянцев✉, https://orcid.org/0000-0003-4443-9974, alexeymma@gmail.com
А.Н. Летучих, https://orcid.org/0000-0003-4481-4164
Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

Резюме
В России рак шейки матки (РШМ) является одной из наиболее часто встречающихся онкологических патологий. Несмотря на высокую эффективность локальных методов лечения при ранних стадиях заболевания, метастатический рак шейки матки характеризуется неблагоприятным прогнозом. Показатели заболеваемости и смертности за последние 10 лет остаются на стабильно высоком уровне. Основой лечения метастатического РШМ являются комбинации на основе препаратов платины, комбинация паклитаксела и цисплатина или карбоплатина – обязательный компонент лечения диссеминированного РШМ. При этом применение только цитотоксической химиотерапии не позволяет достичь удовлетворительных результатов лечения – ожидаемые показатели продолжительности жизни на этом фоне составляют около 12 мес. Одним из наиболее перспективных направлений лечения метастатического рака шейки матки пациенток является иммунотерапия, в частности назначение пембролизумаба, ингибитора PD-1 – одной из ключевых контрольных точек иммунного ответа. Данная статья посвящена обзору исторических аспектов лечения РШМ и современных возможностей терапии этой онкологической патологии. В статье подробно разобраны результаты исторических и современных исследований по лечению метастатического РШМ. Освещено развитие лекарственного метода лечения при диссеминированном РШМ, а также возможности современной таргетной антиангиогенной терапии, иммунотерапии и данные последних исследований об эффективности совместного назначения препаратов этих классов со стандартной цитотоксической химиотерапией для достижения наилучших результатов лечения. Назначение пембролизумаба, бевацизумаба, таксанов и препаратов платины позволяет достичь медиану ОВ в 43,9 мес. – наилучшего результата лечения метастатического РШМ, когда-либо репортированного в рамках контролируемого клинического исследования.

Ключевые слова: рак шейки матки, пембролизумаб, бевацизумаб, таргетная терапия, иммунотерапия, PD-L1

Для цитирования: Румянцев АА, Летучих АН. Эволюция лечения распространенного рака шейки матки: от монотерапии цисплатином до иммуноонкологических комбинаций. *Медицинский совет*. 2024;18(10):82–88. https://doi.org/10.21518/ms2024-245.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The evolution of treatment for advanced cervical cancer: from cisplatin monotherapy to immuno-oncology combinations

Alexey A. Rumyantsev✉, https://orcid.org/0000-0003-4443-9974, alexeymma@gmail.com
Angelina N. Letuchikh, https://orcid.org/0000-0003-4481-4164
Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

Abstract
Cervical cancer is one of the most common malignant tumors in Russia. Despite the high cure rates with local treatment approaches (eg, surgery or radiothearapy) at early stages of the disease, metastatic cervical cancer portends an unfavorable prognosis. The incidence and mortality rates over the last 10 years remain at a consistently high level. The backbone of treatment for metastatic cervical cancer is platinum-based combinations – the cytototic combination of paclitaxel and cisplatin (or carboplatin) being a standard-of-care treatment for patients with metastatic disease. However, chemotherapy alone failed to achieve satisfactory long-term treatment outcomes – the expected life expectancy with chemotherapeutic drugs rarely exceeds 12 months. One of the most fruitful directions in the treatment of metastatic cervical cancer to date is immunotherapy – in particular, pembrolizumab, a PD-1 pathway inhibitor – one of the key checkpoints of the immune response control. This review article highlights historical and recent achievements in metastatic cervical cancer treatment. It highlights the development of anticancer medications for advanced or metastatic cervical cancer, including targeted antiangiogenic therapy, immunotherapy, and the latest research data on the effectiveness of combining these classes of drugs with standard cytotoxic chemotherapy to achieve the best treatment outcomes.

© Румянцев АА, Летучих АН, 2024

Keywords: cervical cancer, pembrolizumab, bevacizumab, targeted therapy, immunotherapy, PD-L1

For citation: Rumyantsev AA, Letuchikh AN. The evolution of treatment for advanced cervical cancer: from cisplatin monotherapy to immuno-oncology combinations. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(10):82–88. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-245.

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

ВВЕДЕНИЕ

В соответствии с актуальными статистическими данными, в России рак шейки матки (РШМ) является одной из наиболее часто встречающихся онкологических патологий, на долю которой приходится 4,9% случаев от всех злокачественных опухолей у женщин, около 17 тыс. пациенток ежегодно сталкивается с этим заболеванием. Показатели заболеваемости и смертности за последние 10 лет остаются на стабильно высоком уровне, а частота встречаемости поздних стадий РШМ остается значительной – более чем у 30% пациенток это заболевание диагностируется на III–IV стадиях опухолевого процесса [1, 2].

Длительное время единственными доступными опциями для лечения диссеминированного РШМ была цитотоксическая химиотерапия, однако результаты лечения для многих пациенток оставались крайне неудовлетворительными. Так, по данным SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) в период 2010–2015 гг. показатель 5-летней общей выживаемости (ОВ) при IV стадии РШМ составлял всего 12%, в период 2013–2019 гг. – 19%. Это подчеркивает важность разработки и внедрения в практику более эффективных вариантов лечения для пациенток с распространенным РШМ[1] [3].

Одной из наиболее перспективных методик лечения рака шейки матки пациенток стала иммунотерапия. Данная статья посвящена обзору исторических аспектов лечения РШМ и современных возможностей терапии этой онкологической патологии.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРИМЕНЕНИЯ ЦИТОТОКСИЧЕСКОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

Основой лечения метастатического РШМ являются комбинации на основе препаратов платины [4, 5]. В 2005 г. группой GOG (Gynecologic Oncology Group) было проведено первое рандомизированное исследование GOG 179 (n = 294), продемонстрировавшее превосходство использования платиносодержащих комбинаций перед монотерапией цисплатином у пациенток с метастатическим РШМ. Пациентки рандомизировались в группу монотерапии цисплатином 50 мг/м^2 каждый 21 день или в группу цисплатина в аналогичном режиме дозирования в сочетании с топотеканом 0,75 мг/м^2 день 1–3 каждый 21 день. Первоначальный дизайн исследования предполагал также наличие группы химиотерапии по схеме MVAC, однако включение пациенток в нее было преждевременно прекращено вследствие токсичности [6].

По результатам проведенного исследования было выявлено достоверное улучшение общей выживаемости (ОВ) пациенток при использовании платиносодержащего дуплета. Медиана ОВ в группе монотерапии цисплатином составила 6,5 мес. по сравнению с 9,4 мес. в группе цисплатина в сочетании с топотеканом (отношение рисков [ОР] 0,76; p = 0,017), медиана ВБП составила 2,9 мес. и 4,6 мес. соответственно (p = 0,014), а объективный ответ на терапию был зарегистрирован у 13% и 27% пациенток в сравниваемых группах (p < 0,05) [6].

Результаты исследования GOG 179 привели к активному изучению различных платиносодержащих комбинаций для лечения РШМ, в т. ч. паклитаксела/цисплатина, винорелбина/цисплатина, гемцитабина/цисплатина [7–9]. Эффективность добавления паклитаксела к цисплатину была впервые продемонстрирована в рандомизированном исследовании GOG 169 (n = 264). Медиана ВБП в группе паклитаксела/цисплатина составила 4,8 мес. по сравнению с 2,8 мес. в группе монотерапии цисплатином (p < 0,001), ЧОО составила 36% и 19% соответственно (p = 0,002), хотя комбинация не смогла продемонстрировать достоверного улучшения ОВ пациенток, медиана ОВ составила 9,7 мес. и 8,8 мес. соответственно (p > 0,05) [4].

Сравнение эффективности разработанных комбинаций было проведено в рамках рандомизированного исследования III фазы GOG 204 (n = 513). Включенные пациентки рандомизировались в равном соотношении в группу паклитаксела 135 мг/м^2 день 1 и цисплатина, винорелбина 30 мг/м^2 день 1, 8 и цисплатина, гемцитабина 1000 мг/м^2 день 1, 8 и цисплатина или топотекана 0,75 мг/м^2 день 1–3 и цисплатина. Платиновый агент во всех группах исследования назначался в дозе 50 мг/м^2 в первый день цикла, а курс химиотерапии проводился каждый 21 день. По результатам исследования не было выявлено достоверных различий в эффективности сравниваемых режимов лечения, однако отмечалась тенденция к улучшению результатов лечения в группе паклитаксела/цисплатина: медианы ОВ и показатель ОР смерти при сравнении с указанной группой в группах винорелбина/цисплатина, гемцитабина/цисплатина и топотекана/цисплатина составили 10,0 мес. (ОР 1,15 (95% доверительный интервал [ДИ] 0,79–1,67)), 10,3 мес. (ОР 1,32 (95% ДИ 0,91–1,92)) и 10,3 мес. (ОР 1,26 (95% ДИ 0,86–1,82)) соответственно. Аналогичные тенденции были выявлены и в отношении выживаемости без прогрессирования (ВБП) пациенток и частоты объективного ответа (ЧОО) [5].

Отметим, что проанализированные «исторические» исследования по лечению рака шейки матки использовали цисплатин в сниженной, относительно современных режимов дозирования, дозировке 50 мг/м^2 каждый 21 день.

[1] Survival Rates for Cervical Cancer. American Cancer Society. 2024. Available at: https://www.cancer.org/cancer/types/cervical-cancer/detection-diagnosis-staging/survival.html.

Такая доза была выбрана инициально на основании результатов исследования 1981 г., выбравшего данный режим в связи с достаточно высокой частотой ответов на терапию и приемлемым профилем безопасности, хотя обоснование использования редуцированной дозы цисплатина при РШМ никогда не было получено в ходе рандомизированных исследований [10]. С другой стороны, существуют данные о прямой взаимосвязи выживаемости пациенток и дозовой интенсивности цисплатина при этом заболевании [11], а также других плоскоклеточных опухолях [12]. То же справедливо и в отношении паклитаксела.

Равную эффективность с данным режимом дозирования цисплатина продемонстрировало другое платиновое производное – карбоплатин. Для сравнения двух препаратов в первой линии терапии метастатического РШМ японской группой исследователей JCOG (Japan Clinical Oncology Group) было проведено рандомизированное исследование III фазы JCOG0505 (n = 253). Пациентки рандомизировались в группу паклитаксела 135 мг/м^2 в сочетании с цисплатином 50 мг/м^2 или в группу паклитаксела 175 мг/м^2 в сочетании с карбоплатином AUC5. Статистический дизайн исследования был спланирован таким образом, чтобы показать, что эффективность карбоплатин-содержащего режима химиотерапии не уступает цисплатин-содержащему (non-inferiority). По результатам исследования медиана ОВ пациенток составила 18,3 мес. в группе цисплатина по сравнению с 17,5 мес. в группе карбоплатина (HR 0,994; 95% ДИ 0,79–1,25; p = 0,032), что позволило сделать вывод о сопоставимой эффективности сравниваемых режимов лечения [13]. Отдельный интерес вызывают результаты подгруппового анализа этого исследования, в котором было показано достоверное ухудшение медианы ОВ пациенток при проведении карбоплатин-содержащей химиотерапии (HR 1,57; 95% ДИ 1,06–2,32) в подгруппе пациенток, ранее не получавших цисплатин (n = 117). В то же время в подгруппе предлеченных этим агентом пациенток (n = 127) отмечалась обратная тенденция (HR 0,69; 95% 0,47–1,02). Эти данные должны быть интерпретированы с осторожностью, т. к. описываемый фактор не был выделен в качестве стратификационного, а сам подгрупповой анализ является незапланированным [13].

Таким образом, результаты проведенных исследований выделили комбинацию паклитаксела и цисплатина/карбоплатина в качестве стандарта химиотерапии для пациенток с метастатических РШМ. Использование этих комбинаций позволяет добиться объективного ответа на терапию примерно у 30% пациенток, однако отдаленные результаты лечения остались неудовлетворительными – медиана ОВ при использовании этих режимов лечения составляет около 12 мес.

АНТИАНГИОГЕННАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Характерная особенность РШМ – активные процессы неоангиогенеза, обусловленные ВПЧ-ассоциированным каскадом реакций, которые связаны с продукцией клетками опухоли белков E6 и E7. Помимо инициации различных механизмов онкогенеза [14], это приводит к гиперэкспрессии эндотелиального сосудистого фактора роста (VEGF), который является основным индуктором неоангиогенеза [15–17]. Выраженность процессов неоангиогенеза имеет отрицательное прогностическое значение при распространенном РШМ [18, 19]. Таким образом, в течение длительного времени изучение препаратов с блокадой факторов неоангиогенеза представлялось крайне перспективным направлением.

Наиболее изученным антиангиогенным агентом, применяемым при лечении РШМ, является бевацизумаб, первоначально показавший умеренную противоопухолевую активность при применении в монотерапии у пациенток с прогрессированием опухолевого процесса после платиносодержащей химиотерапии. В 2009 г. в Journal of Clinical Oncology были опубликованы результаты исследования II фазы (n = 46), объективный ответ на терапию бевацизумабом был отмечен у 10,9% пациенток, а показатель 6-месячной ВБП составил 24%. Эти результаты послужили обоснованием дальнейшего изучения бевацизумаба при РШМ [20].

Эффективность применения бевацизумаба в первой линии терапии метастатического РШМ была показана в рандомизированном исследовании III фазы GOG-240, чьи результаты были впервые представлены в 2013 г. В рамках этого исследования (n = 452) рандомизация осуществлялась в равном соотношении в следующие группы [21]:

- Паклитаксел 135–175 мг/м^2 день 1 + цисплатин 50 мг/м^2 день 1 + бевацизумаб 15 мг/кг день 1 – курсы каждый 21 день;
- Паклитаксел 135–175 мг/м^2 день 1 + цисплатин 50 мг/м^2 день 1 – курсы каждый 21 день;
- Паклитаксел 175 мг/м^2 день 1 + топотекан 0,75 мг/м^2 день 1–3 + бевацизумаб 15 мг/кг день 1 – курсы каждый 21 день;
- Паклитаксел 175 мг/м^2 день 1 + топотекан 0,75 мг/м^2 день 1–3 – курсы каждый 21 день.

Результаты исследования GOG-240 показали достоверное улучшение отдаленных результатов лечения при добавлении бевацизумаба к стандартной терапии РШМ. Медиана ВБП составила 8,2 мес. в группе исследуемого препарата по сравнению с 6,0 мес. в группе только химиотерапии (ОР 0,68; p = 0,0002), медиана ОВ – 16,8 мес. и 13,3 мес. соответственно (ОР 0,77; p = 0,007). При этом цисплатин-содержащие режимы химиотерапии продемонстрировали большую клиническую эффективность по сравнению с применением неплатиновых дуплетов [16, 21, 22]. Бевацизумаб показал удовлетворительный профиль безопасности, однако было отмечено повышение риска развития артериальной гипертензии ⩾ 2-й степени (25% и 2% в группе химиотерапии; p = 0,001), тромбоэмболических осложнений (8% и 1%; p = 0,001), нейтропении 4-й степени (35% и 26%; p = 0,04), а также формирования свищей и фистул (6% и 1%; p = 0,002). Последнее требует соблюдения критериев отбора для назначения бевацизумаба [23, 24].

Добавление бевацизумаба, таким образом, позволило достоверно увеличить продолжительность жизни пациенток с метастатическим РШМ, что стало очередным шагом на пути эволюции лекарственной терапии этого заболевания.

ИММУНОТЕРАПИЯ: НОВОЕ НАПРАВЛЕНИЕ

Последним и, возможно, наиболее значимым шагом в эволюции лекарственной терапии метастатического рака шейки матки стало появление иммунотерапии. Как и в случае с бевацизумабом, первоначально эффективность такого подхода в лечении метастатического РШМ была показана у пациенток, получивших стандартную терапию. В рамках нерандомизированного исследования II фазы KEYNOTE-158 (n = 98) в когорте пациенток с РШМ проведение монотерапии пембролизумабом, моноклональным антителом рецептору сигнального пути программируемой клеточной гибели (PD-1), позволило достичь объективный ответ на терапию у 12% пациенток, в т. ч. у 3 (3%) пациенток была достигнута полная регрессия опухолевого процесса [25].

В подгруппе PD-L1-позитивных пациенток (84%) показатель ЧОО составил 14,6% (95% ДИ 7,8–24,2%), а медиана длительности ответа достигнута не была. В то же время ни у одной из 15 пациенток с негативным PD-L1-статусом (CPS < 1) не было отмечено ответа на терапию пембролизумабом, что подчеркивает важность данного биомаркера для отбора пациенток для назначения терапии пембролизумабом, хотя наличие экспрессии PD-L1 не гарантирует ответа на терапию [25]. По данным различных авторов, позитивная экспрессия PD-L1 (CPS > 1) встречается приблизительно у 80% пациенток с данным заболеванием [26–28]. Несколько позже превосходящая эффективность иммунотерапии перед химиотерапией во второй и последующих линиях терапии метастатического РШМ была подтверждена в рандомизированном исследовании III фазы EMPOWER-Cervical 1/GOG 3016. В этом исследовании медиана ОВ пациенток в группе другого моноклонального антитела к PD-1, цемиплимаба, составила 12,0 мес. по сравнению с 8,5 мес. в группе стандартной химиотерапии (ОР 0,69; p < 0,001) [29]. Наличие позитивной экспрессии PD-L1 в этом исследовании также было ассоциировано с повышением вероятности ответа на терапию.

Эффективность пембролизумаба в первой линии терапии метастатического РШМ была продемонстрирована в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании III фазы KEYNOTE-826, в которое включались пациентки с различными гистотипами этого заболевания, ранее не получавшие специфической терапии по поводу диссеминированного опухолевого процесса. Всем включенным пациенткам проводилась стандартная химиотерапия паклитакселом 175 мг/м^2 в сочетании с цисплатином 50 мг/м^2 или карбоплатином AUC5 каждый 21 день в течение 6 курсов лечения. Рандомизация осуществлялась в группу пембролизумаба 200 мг каждый 21 день или соответствующую ему плацебо в течение 35 циклов, что приблизительно соответствует 2 годам терапии. Дополнительно пациентки получали терапию бевацизумабом 15 мг/кг каждый 21 день, назначение этого препарата осуществлялось в соответствии с решением лечащего врача, что относилось к факторам стратификации этого исследования. Дополнительно в качестве стратификационных факторов было выбрано наличие IV стадии опухолевого процесса (т. е. *de novo* метастатическое заболевание против прогрессирования после предшествующего локального лечения), а также выраженность экспрессии PD-L1 (экспрессия отсутствует против CPS 1- < 10 против ⩾ 10). Основными оцениваемыми показателями исследования были ВБП и ОВ пациенток, при этом первоначальное тестирование проводилось в PD-L1-позитивной популяции, определенной как наличие экспрессии PD-L1 на уровне CPS ⩾ 1 [30].

Всего в период с ноября 2018 по январь 2020 г. в исследование было включено 617 пациенток, в наборе приняла участие 151 клиника из 19 стран мира. Сформированные в результате рандомизации группы пациенток были сбалансированы по основным клиническим и демографическим характеристикам, медиана возраста больных составила 51 год, у 31% пациенток была IVB-стадия опухолевого процесса. Наиболее часто встречался плоскоклеточный подтип РШМ (72,3%), позитивная экспрессия PD-L1 была у 89% пациенток [30]. Две трети (63%) включенных пациенток получали терапию бевацизумабом.

Первые результаты этого исследования были продемонстрированы в 2021 г. По результатам исследования при медиане наблюдения 22,0 мес. медиана ВБП в PD-L1-позитивной когорте пациенток составила 10,4 мес. по сравнению с 8,2 мес. в группе плацебо (HR 0,62; p < 0,001). В общей популяции исследования медиана ВБП была аналогичной (HR 0,65; p < 0,001), в заранее определенной подгруппе пациенток с высокой экспрессией PD-L1 (CPS ⩾ 10) эффективность соответствовала всей PD-L1-позитвиной популяции (HR 0,58; p < 0,001). При отдельно проведенном анализе эффективности терапии у пациенток с негативной экспрессией PD-L1 (CPS < 1) не было выявлено преимущества применения пембролизумаба (HR 0,94), что соответствует более ранним наблюдениям из исследования KEYNOTE-158. Группа пембролизумаба демонстрировала большую эффективность, чем плацебо, как в сочетании с бевацизумабом (HR 0,61), так и без него (HR 0,74).

Кроме увеличения ВБП, также было продемонстрировано достоверное увеличение общей выживаемости пациенток, получавших пембролизумаб в первой линии терапии метастатического РШМ. Медиана ОВ среди PD-L1-позитивных пациенток не была достигнута в группе пембролизумаба и составила 16,3 мес. в группе плацебо (HR 0,64; p < 0,001), расчетный показатель 2-летней ОВ на момент первичного анализа данных составил 53,0% в группе пембролизумаба и 41,7% – в группе плацебо. Важно отметить, что результаты подгруппового анализа также не выявили достоверных различий в эффективности терапии между группой пембролизумаба и плацебо при негативной экспрессии PD-L1 (HR 1,00) [30].

Профиль безопасности пембролизумаба был признан благоприятным. Нежелательные явления степени 3 или выше были отмечены у 75,1% пациенток в группе плацебо

и у 81,8% – в группе исследуемого препарата. Тяжелые иммуноопосредованные нежелательные явления были репортированы исследователями у 2,9% и 11,4% пациенток соответственно. Одна пациентка в группе пембролизумаба погибла вследствие развития иммунного энцефалита. Качество жизни пациенток достоверно не различалось между группами исследования.

Финальные результаты исследования KEYNOTE-826 были опубликованы в ноябре 2023 г. в Journal of Clinical Oncology. При медиане наблюдения 39,1 мес. медиана ОВ в PD-L1-позитивной популяции составила 28,6 мес. по сравнению с 16,5 мес. в группе плацебо (ОР 0,63; 95% ДИ 0,52–0,77), показатель 3-летней ОВ составил 45,4% и 28,1% соответственно. Результаты подгруппового анализа была аналогичны репортированным ранее. Обновленные данные свидетельствует о сохранении долговременного преимущества применения пембролизумаба в первой линии терапии метастатического РШМ. Отметим, что данные о потенциальном влиянии последующих линий терапии не опубликованы на момент написания данной статьи [31].

СОВМЕСТНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АНТИАНГИОГЕННЫХ И ИММУНОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ АГЕНТОВ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Как было отмечено выше, 63% пациенток в исследовании KEYNOTE-826 получали терапию бевацизумабом в сочетании с плацебо или с пембролизумабом. Для уточнения роли совместного применения этих двух терапевтических агентов был проведен дополнительный подгрупповой анализ. Среди тех пациенток, кому не был назначен бевацизумаб, наиболее часто решение об отказе от его применения принималось в связи с повышенными рисками гастроинтестинальной перфорации или свищей (35%), кровотечений (5%) или других состояний (33%) [32]. Назначение бевацизумаба было выделено в качестве стратификационных факторов в исследовании, что обеспечило равномерное количественное распределение пациенток в этой подгруппе, в то же время среди пациенток, получавших пембролизумаб, в подгруппе бевацизумаба было несколько больше пациенток с общим статусом по шкале ECOG 0 баллов (64,3% и 45,4%), пациенток, которые ранее получили только хирургическое лечение, – 10,7% и 1,8%. Был отмечен дисбаланс и по некоторым другим характеристикам.

По результатам анализа в PD-L1-позитивной популяции пациенток в подгруппе бевацизумаба медиана ВБП составила 15,3 мес. на фоне терапии пембролизумабом по сравнению с 10,3 мес. в группе плацебо (HR 0,56; 95% ДИ 0,43–0,73). В подгруппе без бевацизумаба соответствующие показатели составили 7,0 и 6,0 мес. соответственно (HR 0,61; 95% ДИ 0,44–0,85), различия также были статистически достоверными, но нумерически менее выраженными. Наиболее яркие различия были получены при анализе продолжительности жизни пациенток. В подгруппе бевацизумаба медиана ОВ составила 43,9 мес. среди пациенток, получавших пембролизумаб, и 23,0 мес. – в группе плацебо (ОР 0,60; 95% ДИ 0,45–0,79).В подгруппе без бевацизумаба соответствующие показатели составили 17,5 мес. и 11,9 мес. (ОР 0,61; 95% ДИ 0,44–0,85).

ОБСУЖДЕНИЕ

В исторической ретроспективе очевидно, что прогноз пациенток с метастатическим РШМ за последние десятилетия претерпел значительные изменения. Ожидаемая медиана ОВ пациенток в первых рандомизированных исследованиях при проведении монохимиотерапии цисплатином составляла всего около 6 мес. Постепенное накопление научных данных, изучение новых комбинаций цитостатиков, интеграция таргетных, а затем и иммунотерапевтических агентов привели к тому, что ожидаемая продолжительность жизни для этих пациенток постепенно увеличилась, преодолев сначала 2-летний, а затем и 3-летний порог (*табл.*).

Эффективность назначения пембролизумаба в первой линии терапии метастатического рака шейки матки наиболее ярко проявляется при использовании совместно с бевацизумабом. Нельзя не отметить тот факт, что влияние на полученные результаты в этой категории пациенток объясняется в т. ч. и фактором отбора: пациентки, не имеющие противопоказаний к бевацизумабу в виде активного кровотечения, свищей/фистул или факторов риска их развития, относятся к более прогностически

Таблица. Эволюция результатов лечения распространенного рака шейки матки
Table. The evolution of treatment outcomes for advanced cervical cancer

Исследование	N пациенток	Режимы лечения	Медиана ВБП, мес.	Медиана ОВ, мес.
D. Moore et al., 2004 [4]	264	Паклитаксел/цисплатин vs цисплатин	4,8 мес. vs 2,8 мес.*	9,7 мес. vs 8,8 мес.
H. Long et al., 2005 [6]	294	Топотекан/цисплатин vs цисплатин	4,7 мес. vs 2,9 мес.*	9,4 мес. vs 6,5 мес.
B. Monk et al., 2009 [5]	236	Паклитаксел/цисплатин vs топотекан/цисплатин	5,8 мес. vs 4,6 мес.	12,9 мес. vs 10,3 мес.
K. Tewari et al., 2014 [21]	452	Бевацизумаб + паклитаксел/цисплатин vs паклитаксел/цисплатин	8,2 мес. vs 5,9 мес.*	17,5 мес. vs 14,3 мес.*
D. Lorusso et al., 2023 [32]	346	Пембролизумаб vs плацебо + бевацизумаб/паклитаксел/карбоплатин	15,3 мес. vs 10,3 мес.*	43,9 мес. vs 23,0 мес.*

*Различия статистически достоверны.

благоприятной категории. По этой причине столь высокие результаты лечения нельзя экстраполировать на всю категорию пациенток с метастатическим РШМ.

Таким образом, проведение четырехкомпонентной противоопухолевой терапии с назначением пембролизумаба, бевацизумаба, таксанов и препаратов платины позволяет достичь медиану ОВ в 43,9 мес. – наилучший результат лечения метастатического РШМ, когда-либо репортированный в рамках контролируемого клинического исследования. Это особенно важный результат в контексте того, что пациентки с метастатическим/рецидивирующим РШМ, как правило, характеризуются крайне неблагоприятным прогнозом. В соответствии с данными проведенных проспективных исследований на фоне стандартной цитотоксической химиотерапии ожидаемая медиана ОВ этих категорий пациенток составляет около 12 мес. – около половины пациенток погибает в течение первого года с момента выявления распространенного опухолевого процесса. Добавление иммунотерапевтического агента – пембролизумаба позволяет изменить прогноз для многих пациенток с этим заболеванием.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенных исследований не оставляют сомнений в том, что иммуноонкологическая терапия будет играть все большую роль в лечении метастатического РШМ, что позволит добиваться хороших результатов лечения даже в тех категориях пациенток, для которых ранее не существовало эффективных методов противоопухолевой терапии.

Поступила / Received 12.04.2024
Поступила после рецензирования / Revised 03.05.2024
Принята в печать / Accepted 29.05.2024

Список литературы / References

1. Каприн АД, Старинский ВВ, Шахзадова АО (ред.). *Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2023. 239 с. Режим доступа: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2023/08/sop-2022-el.versiya_compressed.pdf.
2. Каприн АД, Старинский ВВ, Шахзадова АО (ред.). *Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2022. 252 с. Режим доступа: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/11/zlokachestvennye-novoobrazovaniya-v-rossii-v-2021-g_zabolevaemost-i-smertnost.pdf.
3. Gardner AB, Charo LM, Mann AK, Kapp DS, Eskander RN, Chan JK. Ovarian, uterine, and cervical cancer patients with distant metastases at diagnosis: most common locations and outcomes. *Clin Exp Metastasis*. 2020;37(1):107–113. https://doi.org/10.1007/s10585-019-10007-0.
4. Moore DH, Blessing JA, McQuellon RP, Thaler HT, Cella D, Benda J et al. Phase III Study of Cisplatin With or Without Paclitaxel in Stage IVB, Recurrent, or Persistent Squamous Cell Carcinoma of the Cervix: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2004;22(15):3113–3119. https://doi.org/10.1200/JCO.2004.04.17.
5. Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, Cohn DE, Ramondetta LM, Boardman CH et al. Phase III Trial of Four Cisplatin-Containing Doublet Combinations in Stage IVB, Recurrent, or Persistent Cervical Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2009;27(28):4649–4655. https://doi.org/10.1200/JCO.2009.21.8909.
6. Long HJ, Bundy BN, Grendys EC, Benda JA, McMeekin DS, Sorosky J et al. Randomized Phase III Trial of Cisplatin With or Without Topotecan in Carcinoma of the Uterine Cervix: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2005;23(21):4626–4633. https://doi.org/10.1200/JCO.2005.10.021.
7. Tewari KS, Monk BJ. Gynecologic oncology group trials of chemotherapy for metastatic and recurrent cervical cancer. *Curr Oncol Rep*. 2005;7(6):419–434. https://doi.org/10.1007/s11912-005-0007-z.
8. Morris M, Blessing JA, Monk BJ, McGehee R, Moore DH. Phase II Study of Cisplatin and Vinorelbine in Squamous Cell Carcinoma of the Cervix: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2004;22(16):3340–3344. https://doi.org/10.1200/JCO.2004.12.006.
9. Brewer CA, Blessing JA, Nagourney RA, McMeekin DS, Lele S, Zweizig SL. Cisplatin plus gemcitabine in previously treated squamous cell carcinoma of the cervix: A phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol*. 2006;100(2):385–388. https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2005.09.009.
10. Thigpen T, Shingleton H, Homesley H, Lagasse L, Blessing J. Cis-platinum in treatment of advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: A phase ii study of the gynecologic oncology group. *Cancer*. 1981;48(4):899–903. https://doi.org/10.1002/1097-0142(19810815)48:4<899::AID-CNCR2820480406>3.0.CO;2-6.
11. Nguyen VT, Winterman S, Playe M, Benbara A, Zelek L, Pamoukdjian F et al. Dose-Intense Cisplatin-Based Neoadjuvant Chemotherapy Increases Survival in Advanced Cervical Cancer: An Up-to-Date Meta-Analysis. *Cancers*. 2022;14(3):842. https://doi.org/10.3390/cancers14030842.
12. Spreafico A, Huang SH, Xu W, Granata R, Liu C-S, Waldron JN et al. Impact of cisplatin dose intensity on human papillomavirus-related and -unrelated locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. *Eur J Cancer*. 2016;67:174–182. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.08.013.
13. Kitagawa R, Katsumata N, Shibata T, Kamura T, Kasamatsu T, Nakanishi T et al. Paclitaxel Plus Carboplatin Versus Paclitaxel Plus Cisplatin in Metastatic or Recurrent Cervical Cancer: The Open-Label Randomized Phase III Trial JCOG0505. *J Clin Oncol*. 2015;33(19):2129–2135. https://doi.org/10.1200/JCO.2014.58.4391.
14. Mir BA, Ahmad A, Farooq N, Priya MV, Siddiqui AH, Asif M et al. Increased expression of HPV-E7 oncoprotein correlates with a reduced level of pRb proteins via high viral load in cervical cancer. *Sci Rep*. 2023;13(1):15075. https://doi.org/10.1038/s41598-023-42022-3.
15. Pal A, Kundu R. Human Papillomavirus E6 and E7: The Cervical Cancer Hallmarks and Targets for Therapy. *Front Microbiol*. 2020;10:3116. https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.03116.
16. Eskander RN, Tewari KS. Targeting angiogenesis in advanced cervical cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2014;6(6):280–292. https://doi.org/10.1177/1758834014543794.
17. López-Ocejo O, Viloria-Petit A, Bequet-Romero M, Mukhopadhyay D, Rak J, Kerbel RS. Oncogenes and tumor angiogenesis: the HPV-16 E6 oncoprotein activates the vascular endothelial growth factor (VEGF) gene promoter in a p53 independent manner. *Oncogene*. 2000;19(40):4611–4620. https://doi.org/10.1038/sj.onc.1203817.
18. Cooper RA, West CML, Wilks DP, Logue JP, Davidson SE, Roberts SA, Hunter RD. Tumour vascularity is a significant prognostic factor for cervix carcinoma treated with radiotherapy: Independence from tumour radiosensitivity. *Br J Cancer*. 1999;81(2):354–358. https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6690700.
19. Tomao S, Tomao F, Rossi L, Zaccarelli E, Caruso D, Zoratto F et al. Angiogenesis and antiangiogenic agents in cervical cancer. *OncoTargets Ther*. 2014:2237–2248. https://doi.org/10.2147/OTT.S68286.
20. Monk BJ, Sill MW, Burger RA, Gray HJ, Buekers TE, Roman LD. Phase II Trial of Bevacizumab in the Treatment of Persistent or Recurrent Squamous Cell Carcinoma of the Cervix: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2009;27(7):1069–1074. https://doi.org/10.1200/JCO.2008.18.9043.
21. Tewari KS, Sill MW, Long HJ, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM et al. Improved Survival with Bevacizumab in Advanced Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 2014;370(8):734–743. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1309748.
22. Tewari KS, Sill MW, Birrer MJ, Penson RT, Huang H, Moore DH et al. Final survival analysis of topotecan and paclitaxel for first-line treatment of advanced cervical cancer: An NRG oncology randomized study. *Gynecol Oncol*. 2023;171:141–150. https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2023.01.010.
23. Sugiyama T, Katsumata N, Toita T, Ura M, Shimizu A, Kamijima S, Aoki D. Incidence of fistula occurrence in patients with cervical cancer treated with bevacizumab: data from real-world clinical practice. *Int J Clin Oncol*. 2022;27(9):1517–1528. https://doi.org/10.1007/s10147-022-02196-8.
24. Kim N, Choi SH, Chang JS, Kim Y-T, Kim SW, Kim GM, Kim YB. Use of bevacizumab before or after radiotherapy increases the risk of fistula formation in patients with cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2021;31(1):59–65. https://doi.org/10.1136/ijgc-2020-002031.
25. Chung HC, Ros W, Delord J-P, 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.18.01265.

26. Liang Y, Yu M, Zhou C, Zhu X. Variation of PD-L1 expression in locally advanced cervical cancer following neoadjuvant chemotherapy. *Diagn Pathol*. 2020;15(1):67. https://doi.org/10.1186/s13000-020-00977-1.
27. Enwere EK, Kornaga EN, Dean M, Koulis TA, Phan T, Kalantarian M et al. Expression of PD-L1 and presence of CD8-positive T cells in pre-treatment specimens of locally advanced cervical cancer. *Mod Pathol*. 2017;30(4):577–586. https://doi.org/10.1038/modpathol.2016.221.
28. Rotman J, Otter LASD, Bleeker MCG, Samuels SS, Heeren AM, Roemer MGM et al. PD-L1 and PD-L2 Expression in Cervical Cancer: Regulation and Biomarker Potential. *Front Immunol*. 2020;11:596825. https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.596825.
29. Tewari KS, Monk BJ, Vergote I, Miller A, De Melo AC, Kim H-S et al. Survival with Cemiplimab in Recurrent Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(6):544–555. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2112187.
30. 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.
31. 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;41(36):5505–5511. https://doi.org/10.1200/JCO.23.00914.
32. Lorusso D, Colombo N, Monk BJ, Dubot C, Cáceres V, Hasegawa K et al. #67 Pembrolizumab + chemotherapy for first-line treatment of patients with persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer: bevacizumab subgroup analysis based on protocol-specified final overall survival results of KEYNOTE-826. *Int J Gynecol Cancer*. 2023;33(3):1–4. https://doi.org/10.1136/ijgc-2023-ESGO.1.

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Информация об авторах:

Румянцев Алексей Александрович, к.м.н., заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии №4 отдела лекарственного лечения Научно-исследовательского института клинической онкологии имени академика Н.Н. Трапезникова, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; alexeymma@gmail.com
Летучих Ангелина Николаевна, врач-ординатор отделения противоопухолевой лекарственной терапии №4 отдела лекарственного лечения Научно-исследовательского института клинической онкологии имени академика Н.Н. Трапезникова, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

Information about the authors:

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
Angelina N. Letuchikh, Resident Doctor 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

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-233

Собственный опыт применения комбинированной терапии в первой линии лечения метастатического светлоклеточного почечноклеточного рака

Т.В. Устинова✉, t.v.rafeyenko@gmail.com, **А.Ю. Чанаева, А.А. Пайчадзе, А.В. Левшакова, Л.В. Болотина, В.М. Иванькина, А.А. Феденко**

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

Резюме

Почечноклеточный рак является одним из наиболее распространенных заболеваний в онкоурологии. Ведущим морфологическим вариантом почечноклеточного рака на сегодняшний день является светлоклеточный подтип, определяемый в 80% случаев. Несмотря на интенсивность методов диагностики, практически у 1/3 больных раком почки при первичном обследовании выявляют отдаленные метастазы, что обусловливает крайне высокие показатели смертности от данной нозологии. Стандартные режимы химиотерапии с включением фторпиримидинов и противоопухолевых антибиотиков, цитокиновая терапия с применением интерлейкина-2 и интерферона-α лишь незначительно продлевали жизнь пациентам, вызывая при этом выраженные нежелательные явления. Появление ингибиторов тирозинкиназы позволило получить действительно значимые результаты в лечении метастатического почечноклеточного рака. Следующей ступенью стала регистрация FDA в апреле 2018 г. комбинации иммуноонкологических препаратов ипилимумаба и ниволумаба для лечения метастатического почечноклеточного рака. В последующем были зарегистрированы комбинации ингибиторов иммунных контрольных точек с таргетными препаратами, что не только позволило значительно увеличить продолжительность жизни пациентов, но и снизило частоту встречаемости нежелательных явлений противоопухолевой терапии. В статье приведены клинические примеры, демонстрирующие эффективность комбинации пембролизумаба и акситиниба при лечении больных метастатическим почечноклеточным раком.

Ключевые слова: почечноклеточный рак, акситиниб, пембролизумаб, иммунотаргетная терапия, светлоклеточный рак, иммунотерапия

Для цитирования: Устинова ТВ, Чанаева АЮ, Пайчадзе АА, Левшакова АВ, Болотина ЛВ, Иванькина ВМ, Феденко АА. Собственный опыт применения комбинированной терапии в первой линии лечения метастатического светлоклеточного почечноклеточного рака. *Медицинский совет*. 2024;18(10):90–96. https://doi.org/10.21518/ms2024-233.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Own experience of using combination therapy in the first line of treatment of metastatic renal cell carcinoma

Tatyana V. Ustinova✉, t.v.rafeyenko@gmail.com, **Aminat Yu. Chanaeva, Anna A. Paichadze, Antonina V. Levshakova, Larisa V. Bolotina, Valentina M. Ivanykina, Alexander A. Fedenko**

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

Abstract

Renal cell carcinoma is one of the most common diseases in oncourology. The leading morphological variation of renal cell carcinoma today is the light-cell subtype, which is determined in 80% of cases. Despite the intensity of diagnostic methods, almost 1/3 of patients with kidney cancer have distant metastases during initial examination, which causes extremely high mortality rates from this oncopathology. Standard chemotherapy schemes with the inclusion of fluoropyrimidines and antitumor antibiotics, cytokine therapy using interleukin-2 and interferon α only slightly prolonged the life of patients, while causing pronounced toxic-anemic adverse events. The appearance of tyrosine kinase inhibitors has allowed us to obtain really significant results in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. The next step in the treatment of renal cell carcinoma was the registration by the US FDA in April 2018 of a combination of immuno-oncological drugs ipilimumab and nivolumab for the treatment of metastatic renal cell carcinoma. Afterwards, combinations of immune checkpoint inhibitors with targeted drugs were registered, which not only significantly increased the life expectancy of patients, but also reduced the incidence of adverse events of antitumor therapy. This article provides clinical examples demonstrating the effectiveness of the combination of pembrolizumab and axitinib in the treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma.

Keywords: renal cell carcinoma, axitinib, pembrolizumab, immunotargeting therapy, clear cell renal cell carcinoma, immunotherapy

For citation: Ustinova TV, Chanaeva AYu, Paichadze AA, Levshakova AV, Bolotina LV, Ivanykina VM, Fedenko AA. Own experience of using combination therapy in the first line of treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(10):90–96. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-233.

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

© Устинова ТВ, Чанаева АЮ, Пайчадзе АА, Левшакова АВ, Болотина ЛВ, Иванькина ВМ, Феденко АА, 2024

ВВЕДЕНИЕ

Почечноклеточный рак (ПКР) является одним из наиболее распространенных заболеваний в онкоурологии. Ежегодно во всем мире диагностируют около 400 тыс. случаев ПКР, причем почти у 1/3 пациентов на момент установления диагноза выявляется местно-распространенный или метастатический процесс [1, 2]. В структуре онкологической заболеваемости в России рак почки входит в десятку наиболее часто встречающихся локализаций, а также, согласно данным о заболеваемости раком почки в России, наблюдается тенденция к увеличению частоты встречаемости данной нозологической формы. Так, по состоянию на 2022 г. этот показатель составил 136,3 на 100 тыс. населения, а в 2021 г. был равен 133,3 на 100 тыс. населения. В России за последние 10 лет удельный вес морфологически верифицированного рака почки от числа пациентов с установленным впервые в жизни диагнозом злокачественного новообразования почки увеличился с 75,5% в 2011 г. до 91,2% в 2022 г. [3, с. 18–22]. Ведущим гистологическим вариантом ПКР на сегодняшний день является светлоклеточный подтип, определяемый в 80% случаев. Несмотря на интенсивность методов диагностики, практически у 1/3 больных раком почки при начальном обследовании выявляют отдаленные метастазы, что обусловливает крайне высокие показатели смертности от данной патологии [4, 5].

Долгие годы лечение запущенных форм ПКР являлось малоэффективным. Стандартные режимы химиотерапии с включением фторпиримидинов и противоопухолевых антибиотиков, цитокиновая терапия с применением интерлейкина-2 и интерферона-α лишь незначительно продлевали жизнь пациентам, вызывая при этом выраженные нежелательные явления (НЯ) [6–9]. Попытки лечения опухоли с помощью лучевой терапии также потерпели неудачу и нашли свое применение только в симптоматической терапии отдаленных метастазов. Результаты применения неспецифической иммунотерапии при лечении метастатического рака почки были также неудовлетворительными. Прогресс в изучении молекулярной биологии привел к открытию новой группы противоопухолевых препаратов, относящихся к ингибиторам ангиогенеза. Появление ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) позволило получить действительно значимые результаты в лечении метастатического ПКР (мПКР) [10–14]. Так, значимым событием стала регистрация мультикиназного ИТК сунитиниба, который, наряду с новыми режимами лекарственного лечения, остается альтернативной и возможной опцией в качестве первой линии терапии неоперабельного местно-распространенного и диссеминированного светлоклеточного ПКР у пациентов группы благоприятного прогноза [15].

С целью обеспечения высокой частоты контроля над заболеванием и приемлемого профиля токсичности проводились дальнейшие разработки с регистрацией новых ИТК – сорафениба, пазопаниба, акситиниба, ленватиниба, кабозантиниба и ингибиторов мишени рапамицина у млекопитающих (mTOR) эверолимуса и темсиролимуса [16]. В мультицентровых рандомизированных исследованиях по изучению эффективности пазопаниба в качестве препарата первой линии у больных мПКР препарат продемонстрировал значительно лучшую безрецидивную выживаемость по сравнению с цитокиновой терапией и одинаковое время до прогрессирования в случае применения сунитиниба при схожем профиле токсичности [17]. Тем не менее у большинства пациентов в конечном счете развивалась лекарственная устойчивость и прогрессирование заболевания во время проведения данной терапии [18, 19]. Последующее применение комбинаций бевацизумаба с низкими дозами интерферона-α и ленватиниба с эверолимусом позволило улучшить показатели безрецидивной выживаемости и частоты объективных ответов (ЧОО), однако способствовало развитию выраженных НЯ на фоне терапии [20].

Знание роли иммунной системы в канцерогенезе привело к смене парадигмы в подходе к лечению мПКР, и следующей ступенью в терапии ПКР стала регистрация Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (FDA) в апреле 2018 г. комбинации иммуноонкологических препаратов ипилимумаба и ниволумаба для лечения данной группы пациентов [21–25]. В последующем были зарегистрированы комбинации ингибиторов иммунных контрольных точек с таргетными препаратами, что не только позволило увеличить продолжительность жизни пациентов, но и снизило развитие НЯ противоопухолевой терапии, позволяющей сохранить хорошее качество жизни.

В исследовании KEYNOTE-427 оценивали пембролизумаб в первой линии терапии мПКР. Это нерандомизированное исследование II фазы, которое включало две когорты (светлоклеточный и несветлоклеточный варианты мПКР). В когорту А были включены 110 больных мПКР со светлоклеточным подтипом: с благоприятным (37,3%,) промежуточным (47,3%) и неблагоприятным (15,5%) прогнозом в соответствии с прогностической классификацией Международного консорциума базы данных мПКР (IMDC). При медиане наблюдения 22,6 мес. применение пембролизумаба продемонстрировало ЧОО 36,4%, при этом у пациентов с промежуточным/неблагоприятным прогнозом была достигнута более высокая ЧОО по сравнению с пациентами с благоприятным прогнозом (39,7% против 31,0%). Результаты исследования продемонстрировали, что медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 7,1 мес., 12-месячная общая выживаемость (ОВ) – 88,2%, а медиана ОВ не была достигнута. НЯ, связанные с лечением, имели место у 81,8% пациентов и чаще всего включали усталость (29,1%) и зуд (28,2%) [26, 27].

Акситиниб представляет собой пероральный низкомолекулярный ИТК, селективный в отношении рецептора фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR) 1, 2 и 3-го типа. В исследовании III фазы сравнивалась терапия акситинибом и сорафенибом в лечении мПКР со светлоклеточным подтипом у пациентов, которые ранее не получали какого-либо варианта лечения. В данном исследовании осуществлялась рандомизация в соотношении 2 : 1 (192 пациента в группе акситиниба и 96 – сорафениба). Медиана ВБП составила 10,1 и 6,5 мес. соответственно. ЧОО в группе

акситиниба составила 32%, в группе сорафениба – 15%, при этом отношение рисков составило 2,21 (95% доверительный интервал 1,31–3,75; p = 0,0006). По результатам исследования была подтверждена клиническая эффективность акситиниба при лечении мПКР [27–30]. Результаты исследования KEYNOTE-426 III фазы продемонстрировали высокую эффективность комбинации пембролизумаба и акситиниба при лечении больных мПКР.

Далее приводим два клинических случая применения комбинации пембролизумаба и акситиниба у пациентов с мПКР и неблагоприятными факторами прогноза.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 1

Пациент А., 70 лет, на момент осмотра жалоб не предъявлял. Из анамнеза известно, что в феврале 2018 г. при диспансерном наблюдении в поликлинике по месту жительства по данным ультразвукового исследования заподозрено билатеральное поражение почек. Пациент самостоятельно обратился в Московский научно-исследовательский онкологический институт (МНИОИ) им. П.А. Герцена для дообследования и выработки дальнейшей тактики лечения.

В институте проведено комплексное обследование, направленное на стадирование опухолевого процесса, включающее компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки (ОГК), органов брюшной полости (ОБП) и забрюшинного пространства, магнитно-резонансную томографию (МРТ) органов малого таза (ОМТ) и регионарных лимфатических узлов. По данным инструментальных методов обследования признаков генерализации опухолевого процесса не получено. В апреле 2018 г. пациенту было выполнено хирургическое вмешательство в объеме лапароскопической резекции правой почки и видеоассистированной резекции левой почки. Гистологическое исследование: слева – опухолевый узел, имеющий строение светлоклеточного ПКР, G3. Опухоль инфильтрирует капсулу почки без прилежащей жировой клетчатки и распространения на прилежащую стенку кисты. Края резекции без элементов опухолевого роста. Справа – опухолевый узел, имеющий строение светлоклеточного ПКР, G2, с формированием кистозных полостей, очагами некроза. Опухоль инфильтрирует капсулу почки без выхода в прилежащую жировую клетчатку. Края резекции без элементов опухолевого роста. В 15 исследованных лимфатических узлах метастазов рака нет.

В данной клинической ситуации в соответствии с рекомендациями пациент был оставлен под динамическим наблюдением. В мае 2021 г. по данным очередного контрольного обследования, включающего КТ ОГК, выявлено очаговое образование в S9 левого легкого до 9 мм. Пациент в ноябре 2021 г. повторно обратился в МНИОИ им. П.А. Герцена, где была выполнена КТ ОГК, ОБП и ОМТ. По данным инструментальных методов обследования в нижнем полюсе левой почки определяется образование до 30 × 23 мм, не накапливающее контрастный препарат. В динамике при КТ ОГК и ОБП от ноября 2021 г. определяется очаг в S9 левого легкого размерами 10 × 7,5 мм (ранее – 8 × 7 мм) с неровными контурами. Визуализируется ранее не определяемый лимфатический узел в области деления левой легочной артерии размерами 24 × 12 мм, неоднородно активно накапливающий контрастный препарат. В S1/2 левого легкого периваскулярно сохраняется очаг 6 мм (без динамики). При КТ ОБП в сравнении с данными от мая 2021 г. визуализируется очаговое образование в сегменте SVI правой доли печени размером до 10 мм. Ведение пациента обсуждено на консилиуме, на первом этапе рекомендовано выполнение медиастиноскопии, биопсии лимфатического узла средостения с выработкой дальнейшей тактики лечения после получения результатов морфологического исследования.

В декабре 2021 г. пациенту выполнена медиастиноскопия, биопсия претрахеальных лимфатических узлов. По данным гистологического исследования от декабря 2021 г. морфологическая картина соответствует метастазам светлоклеточного ПКР в претрахеальные лимфатические узлы, G3. Принимая во внимание распространенность опухолевого процесса, гистологический тип строения опухоли, результаты контрольного обследования, а также промежуточную группу прогноза, пациенту рекомендовано проведение комбинированной терапии по схеме «пембролизумаб и акситиниб». С декабря 2021 г. по июль 2023 г. проведено 28 курсов лекарственного лечения по предложенной схеме. На фоне проведенной терапии у пациента отмечен частичный ответ по данным МРТ ОМТ и КТ ОГК, стабилизация процесса по данным КТ ОБП в соответствии с критериями RECIST. На фоне проводимого лечения отмечались явления артериальной гипертензии 2-й степени, гастроинтестинальной токсичности 2-й степени, которая выражалась в виде диареи и рвоты. Все НЯ купировались на фоне симптоматической терапии без редукции доз препаратов. По данным контрольного обследования от июля 2023 г. у пациента отмечена картина прогрессирования заболевания. По данным КТ ОБП от июля 2023 г. отмечено увеличение в размерах ранее визуализируемых очагов на 60%, появление нового очага в SVIII до 15 × 9 мм. Под нашим наблюдением без признаков прогрессирования заболевания пациент находился 19 мес.

ОБСУЖДЕНИЕ

Одной из наиболее эффективных схем в лечении мПКР является комбинация ИТК акситиниба или ленватиниба с ингибитором PD-1 пембролизумабом. В настоящее время пембролизумаб в комбинации с акситинибом разрешен в качестве терапии первой линии у пациентов с распространенным ПКР у всех групп риска IMDC. Пембролизумаб и акситиниб – это первая доступная в России комбинация противоопухолевых препаратов, позволяющая значительно улучшить ОВ, ВБП и ЧОО по сравнению с сунитинибом для пациентов всех групп риска ПКР. Комбинированная терапия позволяет одновременно подавлять ангиогенез опухоли (эффект применения ИТК акситиниба) и предотвращать уклонение опухоли от иммунного контроля организма (использование ингибитора PD-1 пембролизумаба).

Основанием выбора терапевтического подхода в данном клиническом случае стали результаты исследования KEYNOTE-426 III фазы. В нем пембролизумаб в комбинации с акситинибом применялся у пациентов с мПКР в первой линии терапии. Комбинированный режим продемонстрировал снижение риска смерти на 47%, значительно улучшая ОВ по сравнению с сунитинибом, а также снижение риска прогрессирования заболевания на 31% по сравнению с сунитинибом. ЧОО в исследовании составляла 59,3% у пациентов, которые получали пембролизумаб в комбинации с акситинибом, по сравнению с 35,7% в группе сунитиниба, при этом полный ответ наблюдался у 5,8 и 1,9%, а частичный – у 53,5 и 33,8% пациентов соответственно. В группе комбинированной терапии медиана продолжительности ответа не была достигнута. Полученные различия были статистически значимыми во всех прогностических подгруппах, включая группы благоприятного, промежуточного и неблагоприятного прогноза, независимо от уровня экспрессии PD-L1. Наблюдаемый профиль НЯ оказался ожидаемым и соответствовал ранее наблюдаемому при применении комбинации пембролизумаба и акситиниба [31, 32].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 2

Пациентка Б., 67 лет, с жалобами на примесь крови в моче обратилась к урологу по месту жительства. При дообследовании по данным КТ ОМТ от марта 2022 г. выявлена опухоль левой почки. По данным КТ ОГК, ОБП патологических вторичных изменений не выявлено. Пациентке по месту жительства в апреле 2022 г. выполнено хирургическое вмешательство в объеме лапароскопической нефруретерэктомии слева, парааортальной лимфаденэктомии. Гистологическое исследование: опухолевый узел, имеющий строение светлоклеточного ПКР, G4, с саркоматоидными участками, массивным некрозом, врастанием в прелоханочную клетчатку и стенку чашечно-лоханочной системы с прорастанием последней в слизистую оболочку. Отмечается врастание опухоли в утолщенную за счет фиброза капсулу почки без достоверных признаков инвазии в прилежащую часть жировой клетчатки. В дальнейшем пациентка была оставлена под строгим динамическим наблюдением. В июле 2023 г. появились жалобы на частые головокружения, в связи с чем выполнена МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием. По данным исследования в правой лобной области визуализируется образование до 1,68 см с зоной отека до 5,9 см. Пациентка самостоятельно обратилась в МНИОИ им. П.А. Герцена для дообследования и выработки дальнейшей тактики лечения.

Пациентка консультирована нейрохирургом: нейрохирургическое вмешательство не показано. В институте в июле 2023 г. проведен курс радиохирургического лечения на аппарате «КиберНож» на метастазах правой лобной области. При дообследовании по данным КТ ОГК отмечается появление множественных метастазов в легких. В S3 слева появление трех солидных узлов размерами до 21 × 15 мм, один из них – с признаками инвазии медиастинальной клетчатки. Появление солидного узла в язычковых сегментах слева вдоль 4-го сегментарного бронха. По данным КТ ОБП и ОМТ в верхней трети левой почки определяется два кистозно-солидных округлых образования диаметром 12 и 17 мм, контрастирование солидного компонента гиперваскулярное, более 50% объема образований расположено эндофитно. В средней трети аналогичное кистозно-солидное образование диаметром 8 мм. В мышцах нижних отделов передней брюшной стенки слева кистозное образование неправильной формы с толстыми гиперваскулярными стенками размерами до 61 × 38 × 46 мм.

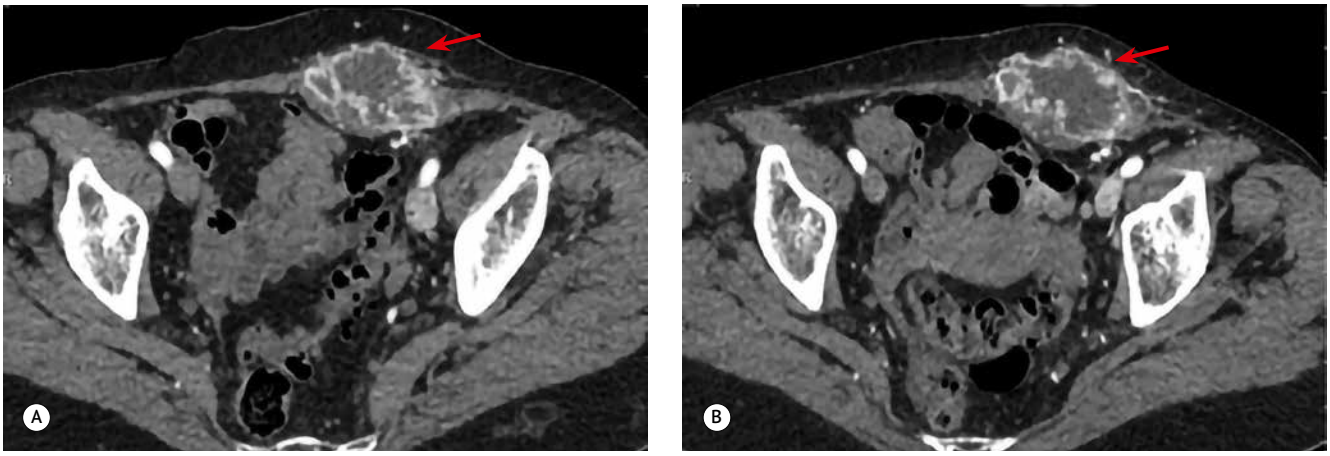
Учитывая распространенность опухолевого процесса, результаты гистологического исследования, пациентке в качестве одной из возможных опций лекарственного лечения рекомендовано проведение терапии по схеме «пембролизумаб и акситиниб». Начальная доза акситиниба – 5 мг 2 раза в сутки внутрь ежедневно. С июля 2023 г. начата комбинированная терапия, включающая пембролизумаб и акситиниб в указанном режиме дозирования. На фоне проводимого лечения отмечались явления артериальной гипертензии 2-й степени, купируемые на фоне симптоматической терапии с последующей эскалацией дозы акситиниба до 10 мг 2 раза в день. Через 3 мес. по данным контрольного обследования отмечена стабилизация процесса.

При последующем контрольном обследовании, выполненном через 3 мес., отмечена картина прогрессирования заболевания. При сравнении с данными КТ ОГК от июля 2023 г. отмечается разнонаправленная динамика в виде увеличения очагов в легких: наибольший – в S3 слева размером 26 × 40 мм (ранее – 16 × 22 мм), прорастающий в клетчатку средостения, интимно прилежит к восходящей аорте протяженностью до 23 мм, появление новых очагов в S3 слева, располагающихся парамедиастинально, уменьшение размера солидного узла в S4 слева 12 мм (ранее – до 28 мм), появление очага над диафрагмой в левом легком до 18 мм. По данным КТ ОБП, ОМТ отмечена стабилизация процесса в соответствии с критериями RECIST. Под нашим наблюдением без признаков прогрессирования заболевания пациентка находилась 6 мес. (*рис. 1–3*).

ОБСУЖДЕНИЕ

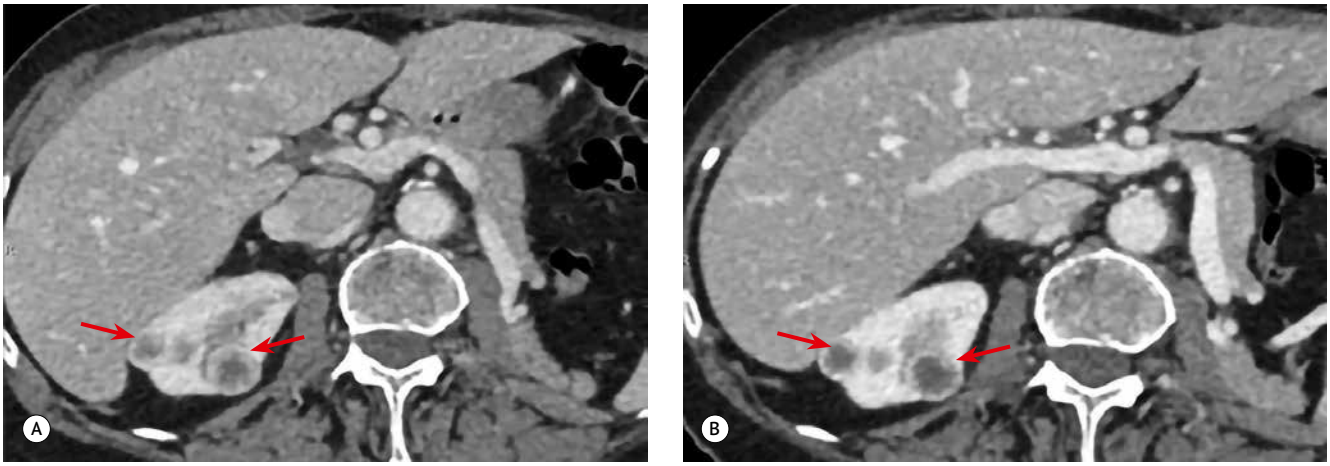
Саркоматоидный компонент встречается с частотой примерно 1% при всех гистологических типах ПКР [33]. В исследовании, проведенном B.Y. Zhang et al., были проанализированы две группы пациентов с 4-й стадией ПКР с саркоматоидным компонентом (n = 204) и его отсутствием (n = 207). Его результаты демонстрируют, что наличие такого компонента увеличивает риск летального исхода от ПКР до 58% ($p < 0,001$), для пациентов без отдаленного метастазирования – до 82% ($p < 0,001$). Степень ухудшения прогноза прямо пропорциональна объему саркоматоидного компонента. В случае если его доля составляет 30% и более, риск летального исхода от ПКР на 52% выше, чем при объеме менее 30% [34]. Показатели средней выживаемости при наличии в опухоли саркоматоидного компонента находятся в диапазоне 3–10 мес. [35, 36].

● ***Рисунок 1.*** Компьютерная томография малого таза, аксиальная проекция, артериальная фаза контрастирования, мягкотканное электронное окно (стрелками указано образование в мышцах нижних отделов передней брюшной стенки)
● ***Figure 1.*** Axial pelvic CT scan, arterial phase of enhancement, soft-tissue electronic window (arrows point to a mass in the muscles of the lower anterior abdominal wall)



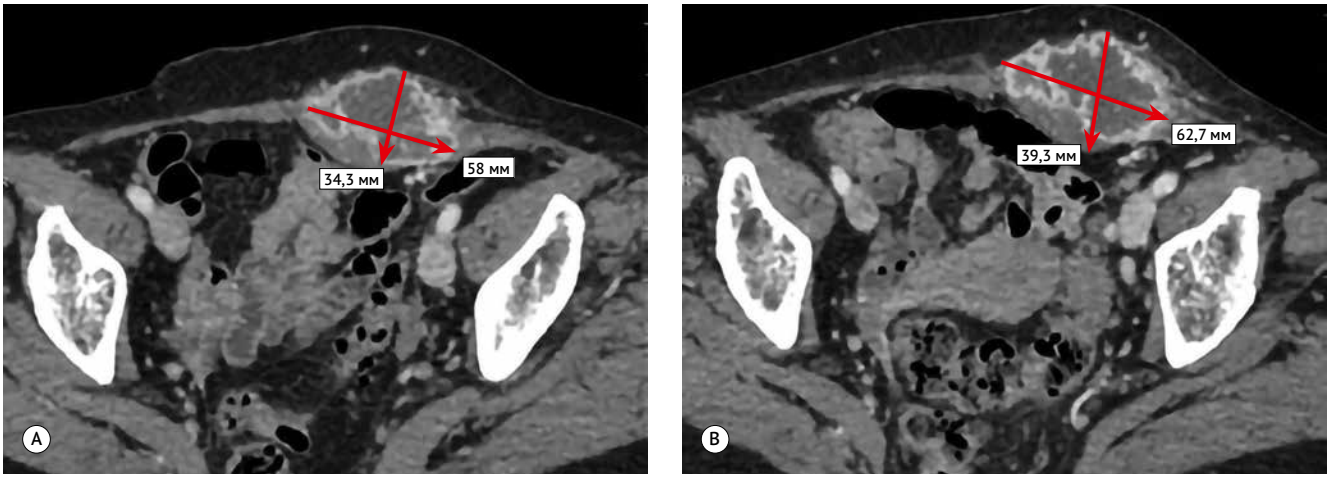
A – до лечения, B – через 3 месяца терапии.

● ***Рисунок 2.*** Компьютерная томография брюшной полости и забрюшинного пространства, аксиальная проекция, венозная фаза контрастирования, мягкотканное электронное окно (стрелками указано образование в почке)
● ***Figure 2.*** Axial abdominal and retroperitoneum CT scan, venous phase of enhancement, soft-tissue electronic window (arrows point to a mass in the kidney)



A – до лечения, B – через 3 месяца терапии.

● ***Рисунок 3.*** Компьютерная томография малого таза, аксиальная проекция, венозная фаза контрастирования, мягкотканное электронное окно (стрелками указано образование в мышцах нижних отделов передней брюшной стенки)
● ***Figure 3.*** Axial pelvic CT scan, venous phase of enhancement, soft-tissue electronic window (arrows point to a mass in the muscles of the lower anterior abdominal wall)



A – до лечения, B – через 3 месяца терапии.

Наш клинический случай демонстрирует хороший ответ на проведенную комбинированную терапию по схеме «пембролизумаб и акситиниб» у пациентки с неблагоприятными факторами прогноза. Под нашим наблюдением на первой линии терапии без признаков прогрессирования заболевания пациентка находилась 6 мес. Хотелось бы отметить, что на фоне лечения достигнуто хорошее качество жизни, пациентка полностью трудоспособна.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные клинические случаи демонстрируют высокую эффективность комбинации пембролизумаба и акситиниба у пациентов с ПКР, включая группу пациентов с неблагоприятными факторами прогноза.

Поступила / Received 09.04.2024
Поступила после рецензирования / Revised 27.04.2024
Принята в печать / Accepted 08.05.2024

Список литературы / References

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394–424. https://doi.org/10.3322/caac.21492.
2. Fisher R, Gore M, Larkin J. Current and future systemic treatments for renal cell carcinoma. *Semin Cancer Biol.* 2013;23(1):38–45. https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2012.06.004.
3. Каприн АД, Старинский ВВ, Шахзадова АО (ред.). *Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году.* М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2022. 239 с. Режим доступа: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2023/08/sop-2022-el.versiya_compressed.pdf.
4. Michaelson M. Renal Cell Carcinoma. In: Chabner BA, Longo DL (eds.). *Harrison's Manual of Oncology.* 2nd ed. McGraw-Hill Education; 2016. Available at. https://hemonc.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1799&sectionid=124753109.
5. Choueiri TK, Motzer RJ. Systemic Therapy for Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2017;376(4):354–366. https://doi.org/10.1056/nejmra1601333.
6. Flanigan RC, Campbell SC, Clark JI, Picken MM. Metastatic renal cell carcinoma. *Curr Treat Options Oncol.* 2003;4(5):385–390. https://doi.org/10.1007/s11864-003-0039-2.
7. McDermott DF, Regan MM, Clark JI, Flaherty LE, Weiss GR, Logan TF et al. Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2005;23(1):133–141. https://doi.org/10.1200/JCO.2005.03.206.
8. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2013;369(8):722–731. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1303989.
9. Posadas EM, Limvorasak S, Figlin RA. Targeted therapies for renal cell carcinoma. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13(8):496–511. https://doi.org/10.1038/nrneph.2017.82.
10. Heng DY, Xie W, Regan MM, Warren MA, Golshayan AR, Sahi C et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol.* 2009;27(34):5794–5799. https://doi.org/10.1200/JCO.2008.21.4809.
11. Khan KA, Kerbel RS. Improving immunotherapy outcomes with anti-angiogenic treatments and vice versa. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018;15(5):310–324. https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2018.9.
12. Alfaro C, Suarez N, Gonzalez A, Solano S, Erro L, Dubrot J et al. Influence of bevacizumab, sunitinib and sorafenib as single agents or in combination on the inhibitory effects of VEGF on human dendritic cell differentiation from monocytes. *Br J Cancer.* 2009;100(7):1111–1119. https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604965.
13. Gabrilovich DI, Chen HL, Girgis KR, Cunningham HT, Meny GM, Nadaf S et al. Production of vascular endothelial growth factor by human tumors inhibits the functional maturation of dendritic cells. *Nat Med.* 1996;2(10):1096–1103. https://doi.org/10.1038/nm1096-1096.
14. Curiel TJ, Wei S, Dong H, Alvarez X, Cheng P, Mottram P et al. Blockade of B7-H1 improves myeloid dendritic cell-mediated antitumor immunity. *Nat Med.* 2003;9(5):562–567. https://doi.org/10.1038/nm863.
15. Волкова МИ, Калинин СА. Осталось ли место сунитинибу в современных рекомендациях по системному лечению распространенного почечно-клеточного рака? *Медицинский совет.* 2021;(9):89–94. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-9-89-94.
Volkova MI, Kalinin SA. Does sunitinib still have a place in the current recommendations for the systemic treatment of advanced renal cell carcinoma? *Meditsinskiy Sovet.* 2021;(9):89–94. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-9-89-94.
16. Choueiri TK, Motzer RJ. Systemic Therapy for Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2017;376(4):354–366. https://doi.org/10.1056/NEJMra1601333.
17. Алексеев БЯ, Шевчук ИМ. Пазопаниб – препарат первой линии терапии у больных с метастатическим раком почки. *Медицинский совет.* 2018;(10):70–76. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-10-70-76.
Alekseev BYa, Shevchuk IM. Pazopanib as first-line therapy for patients with metastatic kidney cancer. *Meditsinskiy Sovet.* 2018;(10):70–76. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-10-70-76.
18. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016;27(Suppl. 5):v58–v68. https://doi.org/10.1093/annonc/mdw328.
19. Bergers G, Hanahan D. Modes of resistance to anti-angiogenic therapy. *Nat Rev Cancer.* 2008;8(8):592–603. https://doi.org/10.1038/nrc2442.
20. 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.
21. 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.
22. Curti BD. Immunotherapy in Advanced Renal Cancer – Is Cure Possible? *N Engl J Med.* 2018;378(14):1344–1345. https://doi.org/10.1056/NEJMe1801682.
23. Burstein HJ, Schwartz RS. Molecular origins of cancer. *N Engl J Med.* 2008;358(5):527. https://doi.org/10.1056/NEJMe0800065.
24. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science.* 2011;331(6024):1565–1570. https://doi.org/10.1126/science.1203486.
25. Vesely MD, Kershaw MH, Schreiber RD, Smyth MJ. Natural innate and adaptive immunity to cancer. *Annu Rev Immunol.* 2011;29:235–271. https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-031210-101324.
26. Larkin JMG, Tykodi SS, Donskov F, Lee JL, Szczylik C, Malik J et al. First-line pembrolizumab (pembro) monotherapy in advanced clear cell renal cell carcinoma (ccRCC): Updated follow-up for KEYNOTE-427 cohort A. *Ann Oncol.* 2019;30(Suppl. 5):V381–V382. https://doi.org/10.1093/annonc/mdz249.045.
27. Гафанов РА, Дзидзария АГ, Кравцов ИБ, Фастовец СВ. Комбинация пембролизумаб + акситиниб: новый «золотой стандарт» в 1-й линии при метастатическом светлоклеточном почечно-клеточном раке? *Онкоурология.* 2020;16(3):29–37. https://doi.org/10.17650/1726-9776-2020-16-3-29-37.
Gafanov RA, Dzidzaria AG, Kravtsov IB, Fastovets SV. Combination of pembrolizumab and axitinib: a new gold standard in the first-line therapy for metastatic clear-cell renal-cell carcinoma? *Cancer Urology.* 2020;16(3):29–37. (In Russ.) https://doi.org/10.17650/1726-9776-2020-16-3-29-37.
28. Hutson TE, Lesovoy V, Al-Shukri S, Stus VP, Lipatov ON, Bair AH et al. Axitinib versus sorafenib as first-line therapy in patients with metastatic renal-cell carcinoma: a randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(13):1287–1294. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70465-0.
29. Ornstein MC, Pal SK, Wood LS, Tomer JM, Hobbs BP, Jia XS et al. Individualised axitinib regimen for patients with metastatic renal cell carcinoma after treatment with checkpoint inhibitors: a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2019;20(10):1386–1394. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30513-3.
30. Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. Immune Checkpoint Blockade in Cancer Therapy. *J Clin Oncol.* 2015;33(17):1974–1982. https://doi.org/10.1200/JCO.2014.59.4358.
31. 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.
32. 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.
33. Алексеев БЯ, Анжиганова ЮВ, Лыков АВ, Леонов ОВ, Варламов СА, Горбачев АЛ и др. Особенности диагностики и лечения рака почки в России: предварительные результаты многоцентрового кооперированного исследования. *Онкоурология.* 2012;8(3):24–30. Режим доступа: https://oncourology.abvpress.ru/oncur/article/view/313.
Alekseev BYa, Anzhiganova YuV, Lykov AV, Leonov OV, Varlamov SA, Gorbachev AL et al. Some specific features of the diagnosis and treatment of kidney cancer in Russia: preliminary results of a multicenter cooperative study. *Cancer Urology.* 2012;8(3):24–30. (In Russ.) Available at: https://oncourology.abvpress.ru/oncur/article/view/313.

34. Zhang BY, Thompson RH, Lohse CM, Leibovich BC, Boorjian SA, Cheville JC, Costello BA. A novel prognostic model for patients with sarcomatoid renal cell carcinoma. *BJU Int.* 2015;115(3):405–411. https://doi.org/10.1111/bju.12781.
35. Shuch B, Bratslavsky G, Linehan WM, Srinivasan R. Sarcomatoid renal cell carcinoma: a comprehensive review of the biology and current treatment strategies. *Oncologist.* 2012;17(1):46–54. https://doi.org/10.1634/theoncologist.2011-0227.
36. Kawata N, Hirakata H, Yuge H, Kodama M, Sugimoto S, Yagasaki H et al. Cytoreductive surgery with liver-involved renal cell carcinoma. *Int J Urol.* 2000;7(10):382–385. https://doi.org/10.1046/j.1442-2042.2000.00209.x.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Т.В. Устинова**
Написание текста – **Т.В. Устинова**
Обзор литературы – **А.Ю. Чанаева, В.М. Иванькина**
Анализ материала – **А.А. Пайчадзе, А.В. Левшакова, Л.В. Болотина**
Редактирование – **Л.В. Болотина**
Утверждение окончательного варианта статьи – **А.А. Феденко**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Tatyana V. Ustinova**
Text development – **Tatyana V. Ustinova**
Literature review – **Aminat Yu. Chanaeva, Valentina M. Ivanykina**
Material analysis – **Anna A. Paichadze, Antonina V. Levshakova, Larisa V. Bolotina**
Editing – **Larisa V. Bolotina**
Approval of the final version of the article – **Alexander A. Fedenko**

Согласие пациента на публикацию: пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patient signed informed consent regarding publishing his data.

Информация об авторах:

Устинова Татьяна Васильевна, врач-онколог отделения химиотерапии отдела лекарственного лечения опухолей, Московский научный исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; https://orcid.org/0000-0002-2061-0522; AuthorID: 951518; SPIN-код: 3638-0120; t.v.rafeyenko@gmail.com

Чанаева Аминат Юсуповна, врач-ординатор отделения химиотерапии отдела лекарственного лечения опухолей, Московский научный исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; https://orcid.org/0000-0001-5578-7515; chanaeva.99@mail.ru

Пайчадзе Анна Александровна, к.м.н., научный сотрудник отделения химиотерапии отдела лекарственного лечения опухолей, Московский научный исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; https://orcid.org/0000-0001-7912-8055; AuthorID: 936943; SPIN-код: 7492-2030; paiann@mail.ru

Левшакова Антонина Валерьевна, д.м.н., заведующая отделением компьютерной и магнитно-резонансной томографии, 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/0000-0002-2381-4213

Болотина Лариса Владимировна, д.м.н., заведующая отделением химиотерапии отдела лекарственного лечения опухолей, Московский научный исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; https://orcid.org/0000-0003-4879-2687; AuthorID: 594953; SPIN-код: 2787-5414; lbolotina@yandex.ru

Иванькина Валентина Михайловна, врач-ординатор отделения химиотерапии отдела лекарственного лечения опухолей, Московский научный исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; https://orcid.org/0009-0003-1169-102X; ivanykina.valya@mail.ru

Феденко Александр Александрович, д.м.н., руководитель отдела лекарственного лечения опухолей, Московский научный исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; https://orcid.org/0000-0003-4927-5585; AuthorID: 823233; SPIN-код: 9847-7668; fedenko@eesg.ru

Information about the authors:

Tatyana V. Ustinova, Oncologist, Department of Chemotherapy, Department of Drug Treatment of Tumors, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; https://orcid.org/0000-0002-2061-0522; t.v.rafeyenko@gmail.com

Aminat Yu. Chanaeva, Resident Physician, Department of Chemotherapy, Department of Drug Treatment of Tumors, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; https://orcid.org/0000-0001-5578-7515; chanaeva.99@mail.ru

Anna A. Paichadze, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Department of Chemotherapy, Department of Drug Treatment of Tumors, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; https://orcid.org/0000-0001-7912-8055; paiann@mail.ru

Antonina V. Levshakova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Computer and Magnetic Resonance Imaging, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; https://orcid.org/0000-0002-2381-4213

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

Valentina M. Ivanykina, Resident Physician, Department of Chemotherapy, Department of Drug Treatment of Tumors, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; https://orcid.org/0009-0003-1169-102X; ivanykina.valya@mail.ru

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

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-222

Обзорная статья / Review article

Ингибиторы тирозинкиназ второго поколения при хроническом миелоидном лейкозе сегодня: эффективность и безопасность

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; 126167, Россия, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 44

Резюме
Прогноз хронического миелолейкоза (ХМЛ) за последние два с лишним десятилетия существенно изменился: заболевание с общей выживаемостью всего 5 лет превратилось в болезнь, при которой продолжительность жизни пациентов может быть близка к популяционной. Такое значительное улучшение результатов терапии в основном связано с введением в клинику иматиниба – первого одобренного к лечению ХМЛ ингибитора тирозинкиназ (ИТК), а также ИТК последующих генераций. Несмотря на то что около 20–25% больных после достижения глубокой молекулярной ремиссии смогут успешно прекратить прием ИТК, большинству из них потребуется продолжение лечения в течение неопределенного срока и различных сценариев развития ХМЛ. В статье рассматриваются эффективность и безопасность лишь ИТК 2-го поколения, каждый из которых имеет свой спектр как нежелательных явлений, так и преимущества при назначении в первой или последующих линиях терапии ХМЛ. При этом чрезвычайно важно учитывать наличие и степень выраженности сопутствующих заболеваний, знать, какие ИТК и в каких дозировках приемлемы для каждой конкретной клинической ситуации, что можно ожидать в случае назначения того или иного ИТК и как предупреждать их потенциальные побочные эффекты. Многим из пациентов потребуется третья и, возможно, последующие линии терапии. При отборе таких пациентов важно проводить различие между неэффективностью и непереносимостью предыдущих ИТК, что влияет на принятие решения об изменении дозы препарата или его замене. Все эти вопросы рассматриваются в настоящей статье с практической точки зрения.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, ингибиторы тирозинкиназ 2, цели терапии, непереносимость, резистентность, рациональное использование, индивидуализация терапии

Для цитирования: Цыба НН, Туркина АГ. Ингибиторы тирозинкиназ второго поколения при хроническом миелоидном лейкозе сегодня: эффективность и безопасность. *Медицинский совет*. 2024;18(10):99–104. https://doi.org/10.21518/ms2024-222.

Конфликт интересов: Н.Н. Цыба заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Г. Туркина читает лекции для Novartis, Фармсинтез, Pfizer.

Second-generation tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia today: efficacy and safety

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, Noviy Zykovskiy Proezd, Moscow, 125167, Russia

Abstract
The prognosis of chronic myeloid leukemia (CML) has changed during the past two decades from a disease with an overall survival of 5 years only to one in which patients can enjoy a near normal life-expectancy. Such remarkable improvement in the patients' outcome is mainly due to the introduction of imatinib into the clinic (the first approved tyrosine kinase inhibitor [TKI]), but also to the approvals of others TKIs. Currently, there are six TKIs available for CML treatment in clinical practice. The article discusses the effectiveness and safety of only the 2nd generation of ITCs, each of which has its own range of both adverse events and advantages when prescribed in the first or subsequent lines of CML therapy. Although a proportion of patients (around 25%) will be able to successfully discontinue TKI treatment after achieving a deep molecular remission, most of them will require to keep on treatment indefinitely. In such a situation, it is crucial for doctors caring for CML patients to be aware of which TKIs are available for each particular clinical situation, what can be expected from them, and how to manage their potential side effects. In the present review, we will briefly address these issues from a practical point of view.

Keywords: chronic myeloid leukemia, tyrosine kinase 2 inhibitors, goals of therapy, intolerance, resistance, rational use, individualization of therapy

For citation: Tsyba NN, Turkina AG. Second-generation tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia today: efficacy and safety. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(10):99–104. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-222.

Conflict of interests: N.N. Tsyba – declares no conflict of interest. A.G. Turkina lectures for Novartis, Pharmsintez, Pfizer.

© Цыба НН, Туркина АГ, 2024

ВВЕДЕНИЕ

Реципрокная транслокация t (9;22), в результате которой на 22-й хромосоме образуется слитный ген *BCR::ABL*, кодирующий bcr-abl онкопротеин, является основным патогенетическим событием в развитии хронического миелолейкоза (ХМЛ). Клетки, содержащие bcr-abl онкобелок, имеют повышенную пролиферативную активность, в них снижается адгезия, нарушаются процессы апоптоза и уменьшается зависимость от внешних механизмов регуляции [1, 2]. Иматиниба мезилат (иматиниб) – первый препарат, ингибирующий активность ABL-тирозинкиназы (ИТК) – кардинально изменил продолжительность и качество жизни больных ХМЛ. После 54 мес. наблюдения выживаемость больных, начавших лечение иматинибом в хронической фазе ХМЛ (ХМЛ ХФ), составила 90%, у 93% из них не было признаков прогрессирования заболевания [3]. В то же время у части больных с течением времени могла снижаться чувствительность к иматинибу, развиваться резистентность. Увеличение дозы иматиниба, с помощью которой пытались преодолеть эти явления, достаточно часто приводило к проявлениям токсичности, а причиной резистентности в 30–48% случаев [4–8], в зависимости от фазы заболевания и метода исследования, оказалась мутация гена *BCR::ABL1*. К настоящему времени описано более 100 различных мутаций [5, 7, 8]. Результаты дальнейших разработок привели к созданию группы ингибиторов тирозинкиназ второго поколения (ИТК2) – нилотиниба, дазатиниба и бозутиниба, препаратов эффективных как при непереносимости, так и при определенной резистентности к иматинибу. Нилотиниб – структурный аналог иматиниба, связывающийся с *BCR::ABL*-тирозинкиназой в большем количестве участков, что значительно повышает его активность по сравнению с иматинибом; дазатиниб, структурно отличающийся от двух первых препаратов, блокирует активность *BCR::ABL1*-тирозинкиназы не только в неактивной, но и в активной конформации. Помимо *BCR::ABL1*-тирозинкиназы дазатиниб ингибирует киназы семейства SRC (SRC, LCK, YES, FYN), c-KIT, EPHA2, PDGFRβ, PDGFRα. Может проникать через гематоэнцефалический барьер. Бозутиниб ингибирует не только BCR::ABL-киназу, но и киназы семейства SRC, в том числе SRC, LYN и HCK с минимальной ингибирующей активностью в отношении рецепторов PDGFR. Все препараты данной группы подавляют рост лейкозных клеток, имеющих большинство известных мутаций, за исключением *T315I* [9]. В настоящее время иматиниб и ИТК2 применяются в качестве 1-й, 2-й и более поздних линий терапии ХМЛ. Понатиниб – ИТК третьего поколения, назначаемый для лечения пациентов с рефрактерным ХМЛ или острым лимфобластным лейкозом с положительной филадельфийской хромосомой (Ph + ALL), а также пациентов с наличием мутации *T315I*. При наличии у больных ХМЛ мутации *T315I* может применяться и асциминиб – первый в своем классе ингибитор STAMP (Specifically Targeting the ABL Myristoyl Pocket), блокирующий BCR::ABL1-киназу за счет взаимодействия с миристоиловым карманом, деактивируя белок через связывание за пределами АТФ (*табл. 1*).

Таблица 1. Ингибиторы тирозинкиназ, применяемые в лечении хронического миелолейкоза
Table 1. Tyrosine kinase inhibitors using in the treatment of chronic myeloid leukemia

Препарат	Хроническая фаза				Фаза акселерации	Бластный криз
	1-я линия	2-я линия	≥3-й линии	Мутация *T315I*		
Иматиниб	+	+/-	–	–	+	+
Дазатиниб	+	+	+	–	+	+
Нилотиниб	+	+	+	–	+	–
Бозутиниб	+	+	+	–	+	+
Понатиниб	–	++*	++	++	++	++
Асциминиб	–	++*	++	++	–	–

Примечание. *Понатиниб и асциминиб во 2-й линии назначаются только при мутации *T315I*.

Максимальное подавление опухолевого (Ph положительного) клона, предупреждение развития резистентности, обеспечение длительной выживаемости больных при хорошем качестве жизни – цели современной терапии ХМЛ. В то же время многолетние наблюдения за больными ХМЛ, получающими эффективную терапию ИТК, позволили сформулировать и успешно реализовать у ряда больных еще одну цель – достижение длительного глубокого ответа, позволяющего отменить прием ИТК, сохраняя у этих больных молекулярный ответ (МО) без лечения (РБЛ). Около 20–25% больных смогут успешно прекратить лечение ИТК после достижения глубокой молекулярной ремиссии, однако, большинству пациентов потребуется продолжение лечения в течение неопределенного времени [10]. Терапия ИТК показана ежедневно, длительно, постоянно. Прием препаратов можно начинать при любом числе лейкоцитов, а начальная доза препаратов не зависит от пола, массы тела, роста, расы пациента. Основополагающими для достижения полного цитогенетического и глубокого молекулярного ответов (ПЦО, ГМО), профилактики развития резистентности и прогрессирования в терминальную стадию ХМЛ являются цитогенетический и молекулярно-генетический контроль результатов терапии, своевременная оценка ответа и, при необходимости, переключение на следующую линию терапии. Сегодня иматиниб самый доступный и наиболее изученный, в силу длительности его применения в 1-й линии, препарат, а профиль его токсичности наиболее безопасен. Препарат является оптимальным для лечения пациентов из низкой группы риска, больных старше 60 лет и/или пациентов с сопутствующими заболеваниями, ограничивающими назначение ИТК2.

ИНГИБИТОРЫ ТИРОЗИНКИНАЗ 2 В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА

При общем положительном результате лечения в смене терапии на другие ИТК, в первую очередь по причине недостаточной эффективности и переносимости, нуждаются 36–45% пациентов [11]. При непереносимости или

резистентности к иматинибу применение ИТК2 эффективно в качестве 2-й и последующих линий терапии как ХФ, так и в фазе акселерации или бластного криза (ФА, БК) ХМЛ. У 59% пациентов в ХФ ХМЛ при назначении нилотиниба во 2-й линии лечения был достигнут большой цитогенетический ответ (БЦО), у 45% пациентов – ПЦО, применение дазатиниба во 2-й линии терапии в ХФ ХМЛ позволило получить большой молекулярный ответ (БМО) у 55% пациентов при непереносимости и у 43% – при резистентности к иматинибу в ФА БЦО был получен у 33% и ПЦО у 24% больных, а при БК – БЦО у 25% пациентов с миелоидным вариантом БК и 50% – с лимфоидным БК. Бозутиниб оказался эффективным у пациентов с резистентностью или непереносимостью предшествующей терапии иматинибом и у пациентов с неудачей терапии дазатинибом и нилотинибом: полный гематологический ответ (ПГО), ПЦО и БМО были получены у 72, 22 и 25% пациентов соответственно после терапии иматинибом и дазатинибом и у 77, 21 и 5% пациентов – иматинибом и нилотинибом [12–14].

Все ИТК, одобренные для лечения ХМЛ, кроме ABL-киназы, ингибируют ряд иных киназ, что связано с развитием побочных эффектов. В целом, наиболее частыми побочными эффектами лечения ИТК у пациентов с ХМЛ являются цитопения, тошнота, диарея, утомляемость, сыпь и поражение печени [15, 16]. Указанные побочные эффекты встречаются часто, но их, как правило, можно купировать путем снижения дозы или временного прекращения приема препарата. Другие побочные эффекты уникальны или более специфичны для некоторых ИТК, при этом патогенетические механизмы, лежащие в основе того или иного профиля токсичности, до конца не изучены [17].

ТОКСИЧНОСТЬ ИНГИБИТОРОВ ТИРОЗИНКИНАЗ 2, ВОЗМОЖНОСТИ ЕЕ СНИЖЕНИЯ

Каждый ИТК имеет различный профиль токсичности, который следует принимать во внимание при выборе лечения, поскольку частота и переносимость некоторых побочных эффектов могут зависеть от сопутствующих заболеваний пациента.

При применении иматиниба и бозутиниба существенных противопоказаний к назначению нет, однако, при длительном их применении может повышаться уровень креатинина. Следует подчеркнуть, что иматиниб и бозутиниб обладают наименьшей кардиотоксичностью по сравнению с нилотинибом и дазатинибом и, соответственно, предпочтительны у больных с выраженными кардиоваскулярными заболеваниями [16]. Следствием назначения нилотиниба могут быть обострение сердечно-сосудистых заболеваний, повышение липазы сыворотки, иногда с клиническими проявлениями панкреатита, повышение уровней холестерина, глюкозы, неконъюгированного билирубина (при болезни Жильбера без клинических проявлений), окклюзия периферических сосудов. При приеме дазатиниба возможны обострение хронических заболеваний легких, легочная гипертензия, появление плеврального выпота, а за нарушением функции тромбоцитов, при их нормальном количестве, может последовать склонность к кровотечениям [18]. При удлиненном интервале QT у больных с клинически выраженной сердечной недостаточностью, дисфункцией левого желудочка, аритмиями все ИТК следует применять с осторожностью. Не следует назначать одновременно ИТК как с индукторами, так и ингибиторами изофермента CYP3A [19].

Токсичность ИТК в значительной степени является дозозависимой [20–22]. Считалось, что определенные токсические эффекты характерны только для конкретных ИТК, но последние данные показали неожиданно более высокую частоту перекрестной непереносимости ИТК [23–26]. При анализе причин неудач в лечении 1-й линии терапии ИТК, проведенном в Канаде, примерно в 57% случаев была непереносимость ИТК, в 43% – резистентность. При последующих наблюдениях непереносимость становилась более распространенной причиной и часто повторялась у одних и тех же пациентов [23]. В условиях реальной практики врачи предпочитали не снижать дозу ИТК, а менять препарат при возникновении токсичности, поскольку предполагалось, что более низкая доза будет иметь меньшую эффективность. Однако более поздние исследования показали, что для снижения токсичности ТКИ (как и стоимости лечения) можно безопасно уменьшить их дозы без ущерба для эффективности. При впервые диагностированном ХМЛ ХФ (в основном в группе больных невысокого риска по шкале Sokal) прием дазатиниба в дозе 50 мг в день был связан с высокими показателями достижения БМО (MMR; *BCR::ABL1* транскрипты [IS] ⩽0,1%), ГМО и с низкой частотой нежелательных явлений [27–29]. Было показано, что дазатиниб в дозе 50 мг в день был, по крайней мере, столь же эффективен, как 100 мг в день, но с лучшим профилем безопасности [29]. В японском исследовании у пожилых пациентов с впервые диагностированным ХМЛ ХФ применение дазатиниба в дозе 20 мг в день показало обнадеживающие результаты эффективности и безопасности. Рассматривается возможность применения препарата в дозе 20 мг в сут. у пациентов в возрасте ⩾70 лет с ожидаемой более высокой частотой «легочной» токсичности [30].

О схожих наблюдениях при применении бозутиниба, нилотиниба и понатиниба сообщалось и в других исследованиях, где более низкие дозы были связаны с хорошей эффективностью, меньшей токсичностью и более низкой стоимостью [31–35]. В ретроспективном анализе рандомизированного исследования BFORE по сравнению с иматинибом при впервые диагностированном ХМЛ ХФ у 103 из 268 пациентов, получавших бозутиниб, было отмечено снижение дозы от 400 до 300 (n = 80) и 200 мг (n = 23). У 41 (42%) из них был достигнут первый ПЦО после снижения дозы, а у 40 (39%) был получен первый БМО после снижения дозы. Эта стратегия снизила частоту большинства нежелательных явлений [31]. В многоцентровом исследовании II фазы BosutinibDoseOptimization (BODO) изучались переносимость и эффективность концепции «ступенчатого дозирования» бозутиниба (начиная с 300 мг/сут) у пациентов с ХМЛ в хронической фазе во 2-й или 3-й линии, при непереносимости и/или резистентности к ИТК предыдущей терапии (има-, нило- или

дазатиниба). Из 57 пациентов, включенных в исследование до его преждевременного закрытия из-за медленного набора, 34 (60%) достигли целевой дозы 500 мг, после 2-недельного ступенчатого увеличения дозировки. Несмотря на то что концепция «ступенчатого дозирования» не позволила снизить токсичность со стороны ЖКТ (II–IV ст., первичная конечная точка исследования) до уровня менее 40% (общий показатель 60%), лечение бозутинибом (средняя доза 403 мг/сут) продемонстрировало значительную эффективность: кумулятивный показатель достижения БМО составила 79% (95% ДИ 66–88%). Из 30 пациентов, рефрактерных к предыдущей терапии и не достигших БМО на исходной терапии ИТК, у 19 (64%) – БМО был получен во время лечения бозутинибом. По оценкам пациентов, токсичность со стороны ЖКТ не оказала существенного влияния на результаты и привела к прекращению лечения только у одного пациента. Авторы полагают, что результаты исследования подтверждают эффективность и безопасность бозутиниба после неудачной предварительной терапии ИТК второго поколения [36]. Оптимизация дозы бозутиниба во второй линии у пожилых пациентов показала высокую частоту ответа и благоприятный профиль безопасности при поэтапном назначении бозутиниба, начиная с 200 мг в день и увеличивая дозу на 100 мг по мере переносимости [30]. В настоящее время при отсутствии у пациента чрезмерной токсичности препарата, ряд авторов рекомендуют до рассмотрения вопроса о смене терапии, снижать дозу ИТК. Рекомендованные дозы приведены в *табл. 2*.

ИНГИБИТОР ТИРОЗИНКИНАЗ 2 В 1-Й ЛИНИИ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА

В сравнении с иматинибом, все ИТК2 продемонстрировали более высокую вероятность достижения ПЦО и ГМО при меньшей продолжительности лечения ИТК, однако, ни один из ИТК2 не продемонстрировал увеличение общей выживаемости (ОВ) по сравнению с иматинибом [16, 18, 37–39]. Тем не менее в определенных ситуациях, использование ИТК2 в 1-й линии терапии заслуживает внимания. Во-первых, ИТК2 продемонстрировали снижение риска прогрессии заболевания у пациентов из групп среднего или высокого риска по шкалам Sokal в исследовании ENESTnd [37] и Hasford в исследовании DASISION [8], следовательно, эти препараты могут являться предпочтительным вариантом лечения в 1-й линии у таких пациентов [38, 39]. Во-вторых, необходимо учитывать цели терапии – ремиссия без лечения (РБЛ) является новой целью лечения, приобретающей все большее значение особенно у молодых пациентов [40]. Рядом исследований показано, что значительная часть пациентов, достигших стабильного ГМО, сохраняет ответ после отмены ТКИ, а при назначении ИТК2 в 1-й линии терапии ГМО достигается значительно быстрее, чем при назначении иматиниба [16, 37]. Следовательно, ИТК2 потенциально могут увеличить число пациентов, прекративших лечение, сократив его продолжительность до отмены [41]. Ретроспективное исследование итальянской группы продемонстрировало более высокие показатели РБЛ у пациентов, получавших ИТК2, по сравнению с иматинибом. Однако в других исследованиях информация о повышении вероятности сохранения РБЛ после прекращения терапии дазатинибом или нилотинибом по сравнению с иматинибом не получена [42].

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К ИНГИБИТОРАМ ТИРОЗИНКИНАЗ 2

У 10–15% пациентов с ХМЛ ХФ при назначении ИТК2 в 1-й линии терапии наблюдается резистентность в течение первого года наблюдения [43]. В то же время ретроспективный анализ показал, что от 22 до 26% пациентов могут достичь ГМО, изменив ИТК2 (дазатиниб на нилотиниб и наоборот) [44].

При выборе ИТК2, как уже отмечалось, необходимо учитывать наличие у пациента сопутствующих заболеваний и мутаций в киназном домене *ABL* (ABL КД), которые следует исследовать при предполагаемой смене терапии [44, 45]. 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* и *G250E* – бозутиниба [5, 45, 46]. Терапия иматинибом, нилотинибом, дазатинибом и бозутинибом неэффективна при наличии мутации *T315I* [9, 47]. Выявление данной мутации диктует необходимость назначения понатиниба или асциминиба, а в случае неэффективности – поиска HLA идентичного донора, для выполнения аллотрансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) [48].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время у большинства пациентов с диагнозом ХМЛ ХФ продолжительность жизни будет такой же, как и у населения в целом. Однако успех лечения во многом зависит от рационального использования доступных ИТК, поскольку многим пациентам потребуется последовательное

Таблица 2. Дозы ингибитора тирозинкиназ 2, рекомендованные к применению у больных хроническим миелолейкозом
Table 2. Doses of tyrosine kinase inhibitor 2 recommended for use in patients with chronic myeloid leukemia

Препарат	1-я и 2-линии при непереносимости предыдущей терапии (рекомендуемые дозы ИТК)	2-я и более линий терапии при резистентности предшествующей (рекомендуемые дозы ИТК)	Минимальные рекомендуемые дозы
Нилотиниб	300 мг × 2 р/день	400 мг × 2 р/день	200 мг/сут; 200 мг × 2 р/сут
Дазатиниб	100 мг (ХФ) 140 мг (ФА, БК)	100 мг (ХФ) 140 мг (ФА БК)	20–50 мг/сут
Бозутиниб	400 мг (все фазы)	500 мг (все фазы)	200 мг/сут

применение различных генераций из-за неадекватного ответа или выраженных побочных эффектов. В терапии 1-й линии использование иматиниба является наиболее доступным вариантом лечения для большинства пациентов, учитывая его эффективность, хороший профиль безопасности в долгосрочной перспективе и относительно низкую цену, что в ряде случаев влияет на комплаентность пациентов к лечению. Однако пациентам, целью терапии которых является достижение РБЛ, из групп среднего или высокого риска целесообразно назначать ИТК2 в 1-й линии терапии (нилотиниб, дазатиниб или бозутиниб). Выбор лечения 2-й линии (дазатиниб, нилотиниб и бозутиниб) основан на мутационном статусе киназного домена *BCR::ABL*, характере побочных эффектов, связанных с иматинибом (во избежание перекрестной непереносимости), и сопутствующих заболеваниях пациента (во избежание потенциальных побочных эффектов). Назначение нилотиниба ограничено для пациентов с сердечно-сосудистыми факторами риска. Для таких пациентов лучшим выбором является бозутиниб. У больных с хронической обструктивной болезнью легких, сердечной недостаточностью или неконтролируемой артериальной гипертензией по возможности следует выбирать другие ИТК, кроме дазатиниба. Бозутиниб нецелесообразно назначать пациентам, страдающим желудочно-кишечными заболеваниями или заболеваниями печени, а также пациентам с почечной недостаточностью. «Ротация» ИТК2 может быть реализована у пациентов с непереносимостью какого-либо препарата этой группы. Актуальной является и попытка уменьшения проявлений НЯ с помощью снижения дозы ИТК2. Во всех случаях решение о смене ИТК должно приниматься с учетом потенциальных рисков возникновения побочных эффектов нового препарата. Наконец у пациентов с резистентностью к ИТК2 возможно применение ИТК3 – понатиниба или асциминиба.

Поступила / Received 15.04.2024
Поступила после рецензирования / Revised 02.05.2024
Принята в печать / Accepted 13.05.2024

Список литературы / References

1. Rowley JD. A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukemia identified by quinacrine fluorescence and giemsa staining. *Nature*. 1973;243(5405):290–293. https://doi.org/10.1038/243290a0.
2. 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.
3. 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.
4. Melo JV, Chuah C. Resistance to imatinib mesylate in chronic myeloid leukemia. *Cancer Lett*. 2007;249(2):121–132. https://doi.org/10.1016/j.canlet.2006.07.010.
5. 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 Philadelphiapositive 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.
6. Roumiantsev 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 USA*. 2002;99(16):10700–10705. https://doi.org/10.1073/pnas.162140299.
7. 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.
8. 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.
9. 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 T315I mutation following failure of imatinib mesylate therapy. *Blood*. 2008;112(1):53–55. https://doi.org/10.1182/blood-2007-11-123950.
10. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*. 2013;122(6):872–874. https://doi.org/10.1182/blood-2013-05-501569.
11. 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. Turkina AG, Chelysheva EYu. Therapeutic strategy for chronic myeloid leukemia: possibilities and prospects. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2013;85(7):4–9. (In Russ.) Available at: https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31271.
12. Giles FJ, le Coutre PD, Pinilla-Ibarz J, Larson RA, Gattermann N, Ottmann OG et al. Nilotinib in imatinib-resistant or imatinib-intolerant patientswith 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.
13. Shah NP, Rousselot P, 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.
14. 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.
15. Kantarjian HM, Shah NP, Cortes JE, Baccarani M, Agarwal MB, Undurraga MS et al. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood*. 2012;119(5):1123–1129. https://doi.org/10.1182/blood-2011-08-376087.
16. Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger MW, Mauro MJ, Chuah C, Kim D-W 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.
17. Steegmann JL, Baccarani M, Breccia M, Casado LF, García-Gutiérrez V, Hochhaus A et al. European LeukemiaNet recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment in chronic myeloid leukaemia. *Leukemia*. 2016;30(8):1648–1671. https://doi.org/10.1038/leu.2016.104.
18. Cortes J 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-Naıve Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial. *J Clin Oncol*. 2016;34(20):2333–2341. https://doi.org/10.1200/JCO.2015.64.8899.
19. Haouala A, Widmer N, Duchosal MA, Montemurro M, Buclin T et al. 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.
20. Mita A, Abumiya M, Miura M, Niioka T, Takahashi S, Yoshioka T et al. Correlation of plasma concentration and adverse effects of bosutinib: standard dose or dose-escalation regimens of bosutinib treatment for patients with chronic myeloid leukemia. *Exp Hematol Oncol*. 2018;7:9. https://doi.org/10.1186/s40164-018-0101-1.
21. Cortes J. How to manage CML patients with comorbidities. *Blood*. 2020;136(22):2507–2512. https://doi.org/10.1182/blood.2020006911.
22. Chow EJ, Doody DR, Wilkes JJ, Becker LK, Chennupati S, Morin PE et al. Adverse events among chronic myelogenous leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: a real-world analysis of health plan enrollees. *Leuk Lymphoma*. 2021;62(5):1203–1210. https://doi.org/10.1080/10428194.2020.1855340.
23. Busque L, Harnois M, Szuber N, Delage R, Mollica L, Olney H et al. S159: québec cml research group analysis of treatment patterns in chronic myelogenous leukemia: switching is driven by intolerance and similar

across tyrosine kinase inhibitors and lines of treatment. *HemaSphere*. 2022;6:60–61. https://doi.org/10.1097/01.HS9.0000843528.26169.66
24. Cortes JE, Lipton JH, Kota V, Castagnetti F, Assouline S, Brümmendorf TH et al. Cross-intolerance with bosutinib after prior tyrosine kinase inhibitors for Philadelphia chromosome-positive leukemia: long-term analysis of a phase I/II study. *Hematologica.* 2023;108(12):3454–3459. https://doi.org/10.3324/haematol.2022.281944.
25. Khoury HJ, Goldberg SL, Mauro MJ, Stone RM, Deininger MW, Bradley-Garelik MB et al. Cross-intolerance with dasatinib among imatinib-intolerant patients with chronic phase chronic myeloid leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2016;16(6):341–349. https://doi.org/10.1016/j.clml.2016.03.004.
26. Lauseker M, Hehlmann R, Hochhaus A, Saußele S. Survival with chronic myeloid leukaemia after failing milestones. *Leukemia.* 2023;37(11):2231–2236. https://doi.org/10.1038/s41375-023-02028-2.
27. Kantarjian H. What is the impact of failing to achieve TKI therapy milestones in chronic myeloid leukemia. *Leukemia.* 2023;37(11):2324–2325. https://doi.org/10.1038/s41375-023-02053-1.
28. Gener-Ricos G, Haddad FG, Sasaki K, Skinner J, Masarova L, Borthakur G et al. Low-dose dasatinib (50 mg daily) frontline therapy in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia: 5-year follow-up results. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2023;23(10):742–748. https://doi.org/10.1016/j.clml.2023.05.009.
29. 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.
30. Murai K, Ureshino H, Kumagai T, Tanaka H, Nishiwaki K, Wakita S et al. Low-dose dasatinib in older patients with chronic myeloid leukaemia in chronic phase (DAVLEC): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2021;8(12):e902–911. https://doi.org/10.1016/S2352-3026(21)00333-1.
31. Brummendorf TH, Gambacorti-Passerini C, Hochhaus A, Lipton JH, Kota V, Deininger MW et al. Efficacy and safety following dose reduction of bosutinib or imatinib in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia: analysis of the phase 3 BFORE trial. *Blood*. 2018;132(Suppl. 1):3005. https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-110543.
32. Clark RE, Polydoros F, Apperley JF, Milojkovic D, Pocock C, Smith G et al. De-escalation of tyrosine kinase inhibitor dose in patients with chronic myeloid leukaemia with stable major molecular response (DESTINY): an interim analysis of a non-randomised, phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2017;4(7):e310–316. https://doi.org/10.1016/S2352-3026(17)30066-2.
33. 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.
34. Cortes JE, Apperley JF, DeAngelo DJ, Deininger MW, Kota VK et al. 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.
35. Chen Y, Liu Z, Zou J, Wang D, He W, Meng L, Cheng F 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.
36. Isfort S, Manz K, Teichmann LL, Crysandt M, Burchert A, Hochhaus A et al. Step-in dosing of bosutinib in pts with chronic phase chronic myeloid leukemia (CML) after second-generation tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy: results of the BosutinibDose Optimization (BODO) Study. *Ann Hematol*. 2023;102(10):2741–2752. https://doi.org/10.1007/s00277-023-05394-0.
37. Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP, Larson RA, Kim D-W, 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.
38. Radich JP, Deininger M, Abboud CN, Altman JK, Berman E, Bhatia R et al. Chronic myeloid leukemia, version 1.2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Cancer Netw.* 2018;16(9):1108–1135. https://doi.org/10.6004/jnccn.2018.0071.
39. Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, Mahon F-X, Janssen JJWM, Hjorth-Hansen H et al. Chronic myeloid leukaemia: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018;29(Suppl. 4):iv261. https://doi.org/10.1093/annonc/mdy159.
40. Hijiya N, Suttorp M. How I treat chronic myeloid leukemia in children and adolescents. *Blood.* 2019;133(22):2374–2384. https://doi.org/10.1182/blood.2018882233.
41. Cortes J, Rea D, Lipton JH. Treatment-free remission with first- and second-generation tyrosine kinase inhibitors. *Am J Hematol.* 2019;94(3):346–357. https://doi.org/10.1002/ajh.25342.
42. Fava C, Rege-Cambrin G, Dogliotti I, Cerrano M, Berchialla 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.
43. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia.* 2020;34(4):966–984. https://doi.org/10.1038/s41375-020-0776-2.
44. 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;34:1495–1502. https://doi.org/10.1038/s41375-020-0842-9.
45. 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.
46. Khorashad JS, de Lavallade H, Apperley JF, Milojkovic D, Reid AG 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.
47. 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 T315I-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.
48. Ломаиа ЕГ, Шуваев ВА, Читанава ТВ, Матвиенко ЮД, Мартынкевич ИС, Волошин СВ и др. Предикторы эффективности третьей линии терапии ингибиторами тирозинкиназ у пациентов с хронической фазой хронического миелоидного лейкоза: результаты многоцентрового исследования. *Клиническая онкогематология.* 2022;15(3):271–281. https://doi.org/10.21320/2500-2139-2022-15-3-271-281.
Lomaia EG, Shuvaev VA, Chitanava TV, Matvienko YuD, Martynkevich IS, Voloshin SV et al. Efficacy predictors of the third-line tyrosine kinase inhibitor therapy in patients with chronic phase of chronic myeloid leukemia: results of a multi-center study. *Klinicheskaya Onkogematologiya/Clinical Oncohematology*. 2022;15(3):271–81 (In Russ.) https://doi.org/10.21320/2500-2139-2022-15-3-271-281

Информация об авторах:

Цыба Николай Николаевич, д.м.н., аналитик 1-й категории Отдела диагностики и лечения гематологических заболеваний, Национальный медицинский исследовательский центр гематологии; 126167, Россия, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 44; tsyba2007@ya.ru
Туркина Анна Григорьевна, д.м.н., профессор, заведующий научно-консультативным отделением химиотерапии миелопролиферативных заболеваний, Национальный медицинский исследовательский центр гематологии; 126167, Россия, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 44; turkianna@yandex.ru

Information about the authors:

Nikolay N. Tsyba, Dr. Sci. (Med.), Analyst Department of Diagnostics and Treatment of Hematology Diseases, National Research Center for Hematology; 4, Noviy Zykovskiy Proezd, Moscow, 125167, Russia; tsyba2007@ya.ru
Anna G. Turkina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Scientific Advisory Department of Chemotherapy of Myeloproliferative Diseases, National Research Center for Hematology; 4, Noviy Zykovskiy Proezd, Moscow, 125167, Russia; turkianna@yandex.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-255

Обзорная статья / Review article

Нейробластома у детей: что изменилось в XXI веке

А.Р. Волкова[1,2], https://orcid.org/0000-0001-5323-3586, alinarsali@gmail.com
Х.М. Вахитов[1], https://orcid.org/0000-0001-9339-2354, vhakim@mail.ru
Э.Л. Рашитова[1], https://orcid.org/0000-0003-1450-8254, elina.rashitova@gmail.com
А.М. Закирова[1]✉, https://orcid.org/0000-0003-2976-0807, azakirova@gmail.com
[1] Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49
[2] Детская республиканская клиническая больница; 420011, Россия, Казань, Оренбургский тракт, д. 140

Резюме
В структуре онкологической заболеваемости детского возраста нейробластома занимает 4-е место. Данная опухоль впервые была описана в 1865 г. немецким ученым Рудольфом Вирховым и считается самым частым экстракраниальным злокачественным новообразованием у детей. Нейробластома обладает уникальной способностью к повышению уровня дифференцировки клеток с трансформацией в ганглионеврому. В отдельных случаях заболевание может протекать бессимптомно и завершаться самостоятельной регрессией или созреванием до доброкачественной опухоли. Однако нередко нейробластома имеет агрессивное течение с ранним метастазированием. В связи с неоднозначностью клинической симптоматики первичная диагностика нейробластом у детей требует от педиатра онкологической настороженности относительно таких симптомов, как увеличение размеров и асимметрия живота, неврологическая симптоматика, болевой синдром и дизурические расстройства. У пациентов группы низкого риска при минимальной терапии, включающей только хирургическое лечение, удается достичь долгосрочной выживаемости более чем в 90% случаев. Сохранение таких же высоких показателей выживаемости в группе промежуточного риска возможно только при использовании современных схем полихимиотерапии в сочетании с хирургическим лечением и в ряде случаев лучевой терапии. Пациенты группы высокого риска нуждаются в комбинации описанных методов совместно с аутологичной или аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, при этом показатели долгосрочной общей выживаемости не превышают 50%. Наиболее благоприятный прогноз имеют пациенты с локализованной стадией заболевания в возрасте до 1 года. В статье описаны особенности развития опухоли, течения заболевания, а также трансформация диагностического поиска и терапевтической тактики ведения от прошлого к настоящему.

Ключевые слова: нейробластома, дети, клиника, диагностика, лечение, прогноз

Для цитирования: Волкова АР, Вахитов ХМ, Рашитова ЭЛ, Закирова АМ. Нейробластома у детей: что изменилось в XXI веке. *Медицинский совет*. 2024;18(10):106–116. https://doi.org/10.21518/ms2024-255.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Neuroblastoma in children: What has changed in the 21st century

Alina R. Volkova[1,2], https://orcid.org/0000-0001-5323-3586, alinarsali@gmail.com
Khakim M. Vakhitov[1], https://orcid.org/0000-0001-9339-2354, vhakim@mail.ru
Elina L. Rashitova[1], https://orcid.org/0000-0003-1450-8254, elina.rashitova@gmail.com
Alfiya M. Zakirova[1]✉, https://orcid.org/0000-0003-2976-0807, azakirova@gmail.com
[1] Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia
[2] Children's Republican Clinical Hospital; 140, Orenburgsky Trakt, Kazan, 420011, Russia

Abstract
Among the childhood cancers, neuroblastoma ranks fourth. This tumour is considered the most common extracranial malignant neoplasm in children and was first described in 1865 by the German scientist Rudolf Virchow. Neuroblastoma has the unique ability to undergo increased cell differentiation and transform into ganglioneuroma. In some cases, the disease can be asymptomatic and may undergo spontaneous regression or maturation into a benign tumour. However, neuroblastoma often has an aggressive course with early metastasis. Due to the ambiguity of clinical symptoms, the primary diagnosis of neuroblastoma in children requires pediatricians to be acutely aware of oncological emergencies and initial signs such as increased abdominal size and asymmetry, neurological symptoms, pain, and dysuria. In low-risk patients, minimal therapy, including surgery alone, achieves long-term survival in more than 90% of cases. Achieving similarly high survival rates in the intermediate-risk group is possible only with the use of modern polychemotherapy regimens in combination with surgical treatment and, in some cases, radiation therapy. High-risk patients require a combination of the aforementioned methods together with autologous or allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, with long-term overall survival rates not exceeding 50%. The most favorable prognosis is seen in patients with localised disease under the age of one year. This article describes the features of tumour development, the course of the disease, and the evolution of diagnostic and therapeutic strategies from the past to the present.

© Волкова АР, Вахитов ХМ, Рашитова ЭЛ, Закирова АМ, 2024

Keywords: neuroblastoma, children, clinic, diagnosis, treatment, prognosis

For citation: Volkova AR, Vakhitov KhM, Rashitova EL, Zakirova AM. Neuroblastoma in children: What has changed in the 21st century. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(10):106–116. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-255.

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

ВВЕДЕНИЕ

Нейробластома (НБ) у детей – это злокачественная опухоль эмбрионального происхождения, развивающаяся из клеток-предшественников симпатической нервной системы [1]. Впервые описана в 1865 г. немецким ученым R. Virchow, который назвал ее детской глиомой. Позднее, в 1910 г., J. Wright показал, что новообразования забрюшинного пространства и заднего средостения морфологически схожи с незрелой примитивной нервной тканью и предложил название НБ. В 1927 г. H. Cushing и S. Wolbach продемонстрировали, что не все НБ злокачественные, в редких случаях они становятся доброкачественными ганглионевромами, которые могут исчезать сами по себе. НБ обладает уникальной способностью к повышению уровня дифференцировки клеток с трансформацией в ганглионевриому. В отдельных случаях заболевание может протекать бессимптомно и завершаться самостоятельной регрессией или созреванием до доброкачественной опухоли[1]. Однако нередко НБ имеет агрессивное течение с ранним метастазированием.

До середины XX в. диагностика НБ ограничивалась патоморфологическими исследованиями опухолевой ткани, а лечение заключалось в хирургическом удалении. С 1950-х гг. начинает активно развиваться лекарственная и лучевая терапия (ЛТ) онкологических заболеваний, добавление этих опций несколько улучшило результаты лечения пациентов с НБ, особенно с не полностью удаленной опухолью. В 1980-е гг. сделан ряд открытий в области биологии опухолей. Обнаружение связи определенных генетических изменений в опухолях с прогнозом заболевания создало предпосылки для разработки более целенаправленных терапевтических стратегий. Им способствовало и развитие в последующие десятилетия лучевых методов диагностики: появление компьютерной (КТ), магнитно-резонансной (МРТ), а также позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ-КТ) и MBIG-сцинтиграфии (метайодбензилгуанидин (МЙБГ) – белок, который абсорбируется большинством клеток НБ), позволяющих не только определять распространенность НБ, но и оценивать ответ на полученное лечение. В первые десятилетия XXI в. активно разрабатываются и внедряются персонализированные подходы к лечению, основанные на генетических, молекулярных и иммунологических характеристиках опухоли, направленные на конкретные пути ее роста [2]. Современная терапия НБ включает комбинацию хирургического, химиотерапевтического лечения, ЛТ, иммунотерапии и таргетных препаратов, а также поддерживающие и паллиативные меры для улучшения качества жизни пациентов [3].

[1] Конева ЕВ. *Нейробластома*. Режим доступа: https://www.krasotaimedicina.ru/diseases/oncologic/neuroblastoma.

НБ составляет до 10% всех злокачественных новообразований детского возраста, занимая 4-е место в структуре онкологической заболеваемости у детей [3–6]. Показатель заболеваемости НБ составляет 0,95–1,4 на 100 000 детского населения в возрасте 0–14 лет, возрастной пик приходится на детей первых лет жизни (0–5 лет) [1]. Актуальность изучения НБ обусловлена социальной значимостью: несмотря на совместные усилия педиатров, хирургов, онкологов, биологов, генетиков и других специалистов здравоохранения, данная опухоль стабильно занимает 3-е место в структуре смертности от онкологических заболеваний у детей в экономически развитых странах (до 15%), уступая лейкозам и опухолям центральной нервной системы [1, 7–9]. За последние десятилетия достигнуты существенные успехи в лечении НБ. С 1975 по 2010 г. 5-летняя общая выживаемость (ОВ) детей с НБ увеличилась с 86 до 95% у пациентов младше 1 года и с 34 до 68% – у детей старше 1 года [10]. Однако среди пациентов высокой группы риска, составляющих около половины всех больных НБ, данный показатель остается низким – 20%, несмотря на применение агрессивного противоопухолевого лечения и таргетной терапии [10, 11].

В статье проанализировано развитие различных научно обоснованных методов диагностики и тактики ведения детей с НБ путем обзора научной литературы, рандомизированных клинических испытаний и метаанализов исследований по детской онкологии.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НЕЙРОБЛАСТОМ

Большинство случаев НБ детского возраста рассматриваются как спорадические [12]. Вклад наследственных факторов в развитие НБ незначителен – до 2% [13]. Проведение технологий полногеномного анализа ассоциаций доказало, что спорадические ненаследственные случаи НБ относятся к сложным заболеваниям, при которых полиморфизм ряда аллелей способствует опухолевой трансформации [13, 14]. Генетические нарушения, лежащие в основе биологической и клинической гетерогенности НБ, могут быть объединены в две группы:

- увеличение числа хромосом без нарушения их структуры;
- сегментарные хромосомные вариации числа копий.

Первая наиболее часто встречается у пациентов первого года жизни и ассоциируется с благоприятным прогнозом заболевания. Вторая обнаруживается у более старших пациентов с агрессивным течением НБ. Почти половина случаев НБ характеризуется дупликацией 17q, в 30% имеется делеция 11q, в 20% – делеция 1p [1, 15]. Ключевой генетической аберрацией в развитии НБ в настоящее время считается амплификация гена *MYCN*, который локализован на 2-й хромосоме и кодирует транскрипционный фактор N-MYC – протоонкоген семейства MYC.

При развитии НБ приблизительно в 20–25% случаев возникает амплификация гена *MYCN* (число повторов – более 10) [15], который был идентифицирован в 1983 г. Установление взаимосвязи его амплификации с неблагоприятным исходом при НБ стало первым объяснением зависимости прогноза НБ от молекулярно-генетических факторов [16]. Повышать риск развития НБ могут как определенные однонуклеотидные полиморфизмы, так и делеции крупных участков дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Впервые на примере НБ показано, что герминальные микроделеции в локусе 1q21.1 ответственны за ряд спорадических случаев. В этом локусе располагается ген *NBPF23* (Neuroblastoma Breakpoint Family, member 23) [17].

Благодаря широкому внедрению молекулярно-генетических исследований выявлены семейные формы заболевания, при которых имеется агрегация случаев опухолей симпатической нервной системы в семье и генетических синдромов, предрасполагающих к развитию НБ. При этом семейные случаи заболевания НБ могут отсутствовать, так как генетическое событие может происходить *de novo* [13]. Семейные формы НБ гетерогенны даже в пределах одной семьи, могут включать локальные, метастатические формы, а также ганглионевромы. Часть семейных случаев могут сочетаться с такими заболеваниями, как болезнь Гиршпрунга и врожденный синдром центральной гиповентиляции [13, 18–20].

В 2004 г. впервые был описан ген, ответственный за наследственную предрасположенность к НБ, – *PHOX2B* (Paired-like homebox 2B), расположенный на хромосоме 4 в регионе 4p12. Он кодирует регулятор формирования центральной и нервной системы – транскрипционный фактор из 314 аминокислот. Герминальные мутации в гене *PHOX2B* ответственны менее чем за 10% случаев семейных форм заболевания [13], тип наследования – аутосомно-доминантный [13]. Второй доказанный ген, ответственный за развитие семейных форм НБ, – ген *ALK* – расположен в локусе 2p23 и кодирует рецепторную тирозинкиназу [13]. При НБ в основе изменений этого гена лежат точечные мутации и реже – амплификации. Мутации гена *ALK* ответственны за большинство случаев семейных форм НБ, тип наследования – аутосомно-доминантный. Следует отметить, что иногда они сопровождаются выраженными нарушениями развития, в том числе нейрокогнитивного, что доказывает роль этого гена в формировании нервной системы [1, 13].

Повышение риска возникновения НБ отмечается и при ряде генетических синдромов [13]. К ним относятся синдромы, сопровождающиеся макросомией: синдром Беквита – Видемана, синдром Сотоса (ген *NSD1*), синдром Уивера (ген *EZH2*) и RAS-патии, в основе которых лежат герминальные мутации генов, вовлеченных в сигнальный путь RAS – MAPK: нейрофиброматоз 1-го типа (ген *NFT1*), синдром Нунан (ген *PTPN11*), синдром Костелло (ген *HRAS*). В некоторых исследованиях показано вовлечение пути RAS – MAPK в патогенез НБ высокой группы риска [13, 15, 20]. Несмотря на относительную редкость генетической предрасположенности к развитию НБ, в передовых детских онкологических центрах в команду специалистов, оказывающих помощь пациентам с НБ, включен медицинский генетик[2], а в клиническую практику внедряются различные генетические тесты, в том числе для поиска герминальных мутаций в генах *ALK* и *PHOX2* [13].

ИЗМЕНЕНИЕ ВЗГЛЯДОВ НА КЛАССИФИКАЦИИ НЕЙРОБЛАСТОМ

Врожденная НБ составляет 5% от общего числа пациентов с данным диагнозом и характеризуется благоприятным отдаленным прогнозом. Большинство пациентов стратифицируются в группу низкого риска и не нуждаются в химиотерапии. Однако в ряде случаев при 4S стадии заболевания возможно развитие жизнеугрожающих симптомов (ЖУС) [21]. Согласно Международной классификации болезней, НБ в детском возрасте принято классифицировать в зависимости от места их возникновения, а стадию заболевания мультифокальных опухолей оценивать по наиболее пораженной стороне, т. е. по объему хирургического вмешательства, и обозначать буквой M [1, 12]. Оценка распространенности процесса при НБ проводится в рамках международной постхирургической системы стадирования INSS (International Neuroblastoma Staging System) [1, 22]. Однако в 2009 г. введена новая предоперационная система стратификации стадирования – INRG (International Neuroblastoma Risk Group Staging System) с выделением 4 стадий: L1, L2, M и MS, основанная на выявлении факторов риска – IDRF (Image Defined Risk Factors) по данным визуализационных методов исследования – КТ и МРТ [1]. IDRF включают вовлечение опухолью крупных сосудов, нервных стволов, почечной ножки и других факторов, которые могут ограничить объем хирургического вмешательства и предопределить хирургические осложнения [1, 23, 24]. В настоящее время международная система стадирования НБ INSS[3] учитывает выявленные по данным КТ и МРТ факторы риска. Грамотное распределение детей с НБ в соответствующие группы риска имеет важное значение для прогноза индивидуального риска пациента при постановке диагноза и выборе наиболее адекватных схем терапии. Также по результатам постоперационного исследования опухоли выделяют степень распространенности процесса [12, 24]. Стратификация детей с НБ по группам риска имеет важное значение при постановке диагноза и выборе терапии.

РАЗНООБРАЗИЕ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ НЕЙРОБЛАСТОМ

Клиническая картина заболевания характеризуется неоднородностью симптомов. Так, НБ может протекать бессимптомно и быть случайно обнаруженной при проведении плановых обследований, например, в декретированные сроки. Симптомы НБ зависят от локализации первичной опухоли, степени ее проникновения в прилежащие

[2] Качанов ДЮ. *Результаты риск-адаптированной терапии нейробластомы у детей: автореф. дис. … д-ра мед. наук.* М.; 2017.
[3] Нейробластома. Режим доступа: https://together.stjude.org/ru-ru/onkozabolevaniya-u-detej/vidy/nejroblastoma.html.

органы и ткани и наличия метастазов[4] [12, 25–28]. Типичные симптомы у детей включают:

- при НБ брюшной полости и забрюшинного пространства:
  - увеличение живота в размерах и (или) пальпируемые опухолевые массы в брюшной полости;
  - болевой синдром;
  - потеря аппетита;
  - раздражительность;
- при НБ средостения:
  - кашель;
  - одышка;
- при проникновении опухоли в спинномозговой канал:
  - неврологические нарушения (парезы, параличи, отек конечностей) из-за сдавления периферических нервных стволов [1, 12, 29–32].

Клиническая картина заболевания в первую очередь обусловлена анатомической локализацией первичной опухоли, метастазов, степенью инвазии и компрессии прилежащих органов и тканей [1]. Его выявление при проведении диспансерного обследования или обследования по поводу другого заболевания при бессимптомном течении может явиться случайной находкой. При обнаружении пальпируемых опухолевых масс проявляется увеличением в размерах живота, болевым синдромом. При локализации опухоли в средостении возможны кашель и одышка. В случаях прорастания в спинномозговой канал наблюдаются парезы, параличи, нарушение функции тазовых органов, отек конечностей [5, 33]. При метастатических формах клиническая симптоматика также варьирует от случайной находки при выполнении обследования до формирования синдромов в зависимости от локализации метастазов:

- анемический синдром – при поражение костного мозга;
- болевой – при наличии метастазов в костях;
- нарушение зрения или его потеря – при поражении орбиты;
- гепатомегалия – при массивном метастазировании в печень и т. д. [1, 33].

В случаях метастазирования НБ в костный мозг возможно развитие анемического синдрома в орбиту глаза – нарушение зрения вплоть до полной слепоты, экзофтальм, темные круги вокруг глаз (гематомы), синдром Горнера (опущение века, сужение зрачка и прекращение потоотделения на одной половине лица)[5]. Наличие и характер паранеопластического синдрома также обусловливает характер клинической симптоматики. НБ представляет собой высокоиммуногенную опухоль, которая наиболее часто сопровождается развитием следующих иммуноопосредованных паранеопластических синдромов:

- первичная и вторичная секреторная диарея;
- запоры;
- артериальная гипертензия;
- опсоклонус-миоклонус синдром и др. [34].

В частности, опсоклонус-миоклонус синдром встречается с частотой 2–4% и известен как синдром танцующих глаз и энцефалопатия Кинсбурна. Указанные симптомы связаны с поведенческими изменениями, расстройствами сна и когнитивными нарушениями [1, 35].

В связи с неоднозначностью клинической симптоматики первичная диагностика НБ у детей требует от педиатра пристального внимания на приеме. Первоначально симптомы НБ не имеют специфичности и могут имитировать различные педиатрические заболевания [36]. При локализации объемного образования в области забрюшинного пространства и надпочечника пациенты могут предъявлять жалобы на боли в животе. При первичном осмотре на амбулаторном этапе педиатр может выявить увеличение размеров и асимметрию живота. Напротив, при расположении новообразования в заднем средостении родители пациента указывают на наличие кашля, одышки. При подозрении на пневмонию проведение рентгенографии зачастую может способствовать случайному обнаружению опухоли. В ряде случаев может развиться синдром Горнера (птоз, миоз и энофтальм) на стороне поражения при локализации первичного очага в области шеи и задне-верхнего средостения. При расположении НБ в области малого таза могут развиться болевой синдром, нарушение мочеиспускания и констипация.

В связи с этим при первичном осмотре ребенка необходимо:

- тщательно собрать семейный анамнез;
- выслушать все жалобы: время их появления, динамику развития симптомов, состояние памяти, зрения, слуха;
- проанализировать антропометрические данные, включая окружность живота;
- оценить состояние слизистых, кожи и лимфатических узлов;
- пальпировать живот;
- оценить двигательную активность (мышечную силу) и неврологический статус (равновесие, координацию и рефлексы) [12].
- особое внимание направить на визуальную оценку пороков развития и аномалий, которые могут свидетельствовать о наличии генетических синдромов, таких как пятна «кофе с молоком», асимметрия конечностей, аномалии скелета, наличие нейрофибром и др.

При выявлении описанных проявлений необходима онкологическая настороженность и своевременное направление на консультацию к детскому онкологу, гематологу.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ПОИСК И СТРАТИФИКАЦИЯ ГРУПП РИСКА

При подозрении на НБ основным методом первичного обследования у всех пациентов детского возраста является ультразвуковое исследование (УЗИ) шеи, органов брюшной полости (ОБП), забрюшинного пространства, которое позволяет определить локализацию первичной опухоли, выявить наличие метастазов и оценить состояние близлежащих органов и систем [12, 32]. При подозрении на внутригрудную локализацию опухоли делают рентгенограмму грудной клетки. Мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) и МРТ проводят с внутривенным контрастированием, что позволяет точно определить локализацию первичной опухоли, ее метастазов, выявить или

[4] Федякова ЮС. *Нейробластома у детей. Клинико-эпидемиологическое исследование: автореф. дис. … канд. мед. наук.* М.; 2010. 91 с.
[5] Нейробластома. Режим доступа: https://together.stjude.org/ru-ru/onkozabolevaniya-u-detej/vidy/nejroblastoma.html.

исключить вторичное поражение легких и внутригрудных лимфатических узлов [12]. МРТ целесообразно использовать у детей раннего возраста для проведения дифференциальной диагностики между 4-й и 4S стадией [1].

При необходимости могут быть назначены:

- сцинтиграфия в режиме «все тело» или остеосцинтиграфия;
- ПЭТ- или MBIG-сканирование;
- пункция из 4 точек для получения цитологического микропрепарата костного мозга;
- миелограмма с целью цитологического исследования мазка костного мозга;
- аудиологическое обследование и др. [1, 12, 24, 37].

Различают 3 типа опухолей, отличающихся друг от друга степенью дифференциации: ганглионеврому, ганглиоНБ и НБ [38–40].

Окончательный диагноз НБ или ганглиоНБ ставят на основании одного из 3 типов исследований:

1) иммуногистохимическое исследование ткани первичной опухоли / метастаза / трепанобиоптата костного мозга [12, 32];

2) патолого-анатомическое исследование той же ткани и повышение уровня метаболитов катехоламинов в сыворотке крови и (или) моче (ванилилминдальной и гомованилиновой кислоты)[6];

3) выявление клеток НБ в костном мозге, полученном при костномозговых пункциях и (или) трепанобиопсии, и повышение уровня метаболитов катехоламинов в сыворотке крови и (или) моче [1].

Катехоламины выделяются нейробластами. Таким образом, у детей с НБ часто наблюдается их высокий уровень. Кроме того, исследование уровня этих веществ может использоваться для контроля ответа на лечение [1].

В отдельную категорию принято выделять детей до 3 мес. жизни с локализованным образованием надпочечников [1] по результатам УЗИ. Это может быть как НБ надпочечника, так и кровоизлияние. В таких случаях назначаются анализы крови с оценкой функции печени и почек, коагулограмма, УЗИ шеи, ОБП, таза и головного мозга [12]. Если по результатам указанного комплекса исследований не обнаруживают компрессии окружающих органов, метастатических поражений и ребенок находится в удовлетворительном состоянии, то его оставляют под наблюдением до 3-месячного возраста [1, 12]. Если же локализованное образование к этому возрасту сохраняется, то начинают полный комплекс диагностических мероприятий согласно клиническим рекомендациям.

Новорожденные и пациенты в возрасте до 3 мес. в хорошем клиническом состоянии с локализованным образованием надпочечников имеют хороший прогноз даже без специфического лечения [1, 41]. Первичное обследование включает стандартные обследования, проводимые у всех детей в первые 3 мес. жизни. При выявлении у новорожденного локализованного объемного образования надпочечника без компрессии окружающих органов, в отсутствие метастатического поражения по результатам клинического осмотра и по данным УЗИ ОБП на фоне удовлетворительного соматического статуса ребенка оставляют под динамическим наблюдением до достижения возраста 3 мес. с регулярным анализом состояния и проведением УЗИ ОБП не реже 1 раза в 2 нед. [1]. Дополнительные исследования в этом случае должны быть выполнены в возрасте 3 мес. при условии сохранения объемного образования перед противоопухолевой терапией [1]. При сборе анамнеза важно обращать внимание на наличие жалоб и время их появления. Клиническая симптоматика при НБ обусловлена анатомической локализацией первичной опухоли и метастазов [33]. Всем пациентам с подозрением на НБ для оценки общего соматического статуса и распространенности заболевания до начала химиотерапии и выполнения хирургических вмешательств рекомендуется проведение первичного осмотра [1, 42] с физикальным обследованием и лабораторно-диагностическими исследованиями, включая:

- клинический и биохимический анализ крови;
- коагулограмма (особенно для пациентов с 4S стадией заболевания при метастатическом поражении печени);
- определение основных групп крови по системе AB0, антигена D системы Резус (резус-фактор);
- определение антигенов вирусов гепатита B, C;
- определение антител классов M, G к ВИЧ-1, ВИЧ-2 в крови;
- молекулярно-биологическое исследование крови на цитомегаловирус;
- оценка электролитного баланса;
- определение уровней нейронспецифической енолазы (НСЕ), метаболитов катехоламинов в сыворотке крови;
- общий анализ мочи;
- оценка креатинина и фосфора в моче для исключения сопутствующей патологии;
- проведение аудиологического обследования;
- регистрация зрительных вызванных потенциалов коры головного мозга;
- электрокардиография (ЭКГ);
- эхокардиография (ЭхоКГ);
- рентгенография грудной клетки, МСКТ и МРТ с внутривенным контрастным усилением [1, 43–45].

В ряде случаев для постановки диагноза при первичной оценке распространенности опухолевого процесса, эффективности проводимой терапии [1] во время динамического наблюдения и перед планированием других терапевтических опций может быть назначено проведение сцинтиграфии с 123I-МЙБГ в режиме «все тело», включая протоколы однофотонной эмиссионной компьютерной томографии или совмещенной с КТ, для поиска костных метастазов – сцинтиграфии костей скелета с 99mTc фосфатными комплексами в режиме «все тело» [1]. Пациентам с гистологически верифицированной НБ рекомендуется выполнение ПЭТ-КТ с 18F-фтордезоксиглюкозой в режиме «все тело» для оценки распространенности процесса при первичной МЙБГ-негативной НБ, при наличии сомнительных/противоречивых результатов сцинтиграфии с 123I-МЙБГ и результатов КТ/МРТ, при распространенности процесса у 123I-МЙБГ-негативных пациентов [1, 45, 46]. Всем пациентам с подозрением на НБ рекомендовано цитологическое исследование мазка костного мозга,

[6] Качанов ДЮ. *Результаты риск-адаптированной терапии нейробластомы у детей: автореф. дис. … д-ра мед. наук.* М.; 2017.

полученного пункционно из 4 точек [1]. Детям старше 1 года необходимо проведение трепанобиопсии из 2 точек, а также патолого-анатомическое исследование биопсийного материала костного мозга с применением иммуногистохимических методов для выявления/исключения наличия атипичных клеток и определения стадии заболевания [1, 35, 47]. В некоторых ситуациях возникает необходимость проведения биопсии метастатических очагов, в частности при подкожных метастазах, метастазах печени при 4S стадии НБ, метастатически пораженных отдаленных лимфатических узлов и др. Привлечение специалистов (детский онколог-гематолог, невролог, офтальмолог, детский хирург, анестезиолог-реаниматолог, оториноларинголог) целесообразно для исключения сопутствующей патологии, выбора тактики ведения пациентов с НБ, разработки комплекса реабилитации [1].

ЛЕЧЕНИЕ НЕЙРОБЛАСТОМЫ

Подходы к терапии НБ эволюционировали на протяжении последних десятилетий. Исторически первым методом лечения этой опухоли, как и всех других новообразований, было хирургическое вмешательство[7]. На сегодняшний день основными задачами оперативного лечения НБ остаются полная резекция опухоли (более 90%), соблюдение ее целостности и предотвращение повреждения окружающих органов и тканей. До сих пор в международной литературе активно ведутся дебаты о способах и объеме хирургической резекции НБ. Единого подхода к ее проведению нет, так как выбор техники и оптимальных сроков операции зависит от локализации и характера НБ[8] [48]. Следует отметить, что очень хорошие результаты ОВ и бессобытийной выживаемости современными исследовательскими группами продемонстрировало выжидательное наблюдение детей с НБ младше 6 мес. с небольшими (L1) опухолями надпочечников [49]. Поэтому для пациентов с НБ 4S стадии рекомендовано воздержаться от инициального хирургического вмешательства и проводить динамическое наблюдение[9] [1].

В середине XX в. к хирургическому лечению НБ добавились различные комбинации химиопрепаратов и облучение, что позволило несколько улучшить выживаемость пациентов с НБ[10]. Несколько десятилетий назад ЛТ активно использовалась для локального контроля НБ, но в связи с развитием отдаленных осложнений частота ее проведения значительно снизилась: с 60% в 1973–1976 гг. до 25% в 2005–2008 гг. [50]. Тем не менее проведение ЛТ на ложе удаленной опухоли после хирургической резекции и при наличии персистирующих метастатических узлов вносит значительный вклад в профилактику локального рецидива, доказывая свою огромную роль в таких ситуациях[11] [51].

Одними из первых лекарственных препаратов, применяемых при НБ, были циклофосфамид и винкристин [13]. Они начали применяться в 1950–1960-е гг. у детей с распространенными формами НБ, что несколько улучшило результаты лечения [1]. Основной прогресс в терапии НБ связан с пониманием гетерогенности опухоли, выделением прогностических факторов и разработкой дифференцированных лечебных подходов в зависимости от группы риска[12]. В 1970-е гг. группа исследователей из Детского госпиталя Филадельфии (A. Evans et al.) продемонстрировали, что часть пациентов с локализованными формами заболевания могут быть излечены без применения дополнительной адъювантной терапии, а пациенты с остаточной опухолью должны получать ЛТ на ложе опухоли[13]. Кроме того, они доказали, что комбинация цитостатических препаратов винкристина и циклофосфамида в течение 12 мес. приводит к клиническому улучшению у части пациентов с метастатической формой НБ и костными метастазами[14]. Достижение длительных ремиссий у пациентов с 4-й стадией НБ стало возможным с внедрением интенсивной цитостатической терапии в 1980-е гг., когда появились технологии аутологичной и аллогенной трансплантации костного мозга[15].

Понимание того, что в основе онкологических заболеваний лежат генетические изменения в ДНК клетки, послужило началом исследований молекулярно-генетических изменений при злокачественных новообразованиях, в том числе при НБ. Описание амплификации гена *MYCN* как важнейшего прогностического фактора при НБ привело к тому, что дифференцированные терапевтические подходы к ведению пациентов с этой опухолью стали основываться не только на ее клинических, но и молекулярно-генетических особенностях[16].

В последние годы лечение пациентов с НБ группы высокого риска рецидива/прогрессирования стало включать биологическую терапию для лечения минимального остаточного заболевания[17] [52, 53]. Открытие дисганглиозида GD2 на клеточной мембране клеток НБ в 1986 г. Z.L. Wu и дальнейшее доказательство корреляции его концентрации со степенью злокачественности НБ дали старт терапевтическим разработкам, основанным на использовании антигена GD2 для иммунной атаки на клетки НБ. В 2010 г. A.L. Lu et al. доказали успешность применения химерного моноклонального антигена к GD2 у детей с НБ группы высокого риска. В настоящее время применение моноклональных антител к GD2 входит в стандарты поддерживающей терапии НБ высокого риска в большинстве протоколов[18] терапии, в том числе применяемом в Российской Федерации[19] [1]. Стандартом оказания специализированной медицинской помощи пациентам с НБ является дифференцированный подход к их лечению с проведением

[7] Шаманская ТВ. *Оптимизация терапии нейробластомы группы высокого риска у детей и подростков: автореф. дис. … канд. мед. наук.* М.; 2023.
[8] Михайлова ЕА. *Результаты риск-адаптированной терапии нейробластомы у детей: автореф. дис. … канд. мед. наук.* СПб.; 2024.
[9] Там же.
[10] Шаманская ТВ. *Оптимизация терапии нейробластомы группы высокого риска у детей и подростков: автореф. дис. … канд. мед. наук.* М.; 2023.
[11] Михайлова ЕА. *Результаты риск-адаптированной терапии нейробластомы у детей: автореф. дис. … канд. мед. наук.* СПб.; 2024.
[12] Шаманская ТВ. *Оптимизация терапии нейробластомы группы высокого риска у детей и подростков: автореф. дис. … канд. мед. наук.* М.; 2023.
[13] Качанов ДЮ. *Результаты риск-адаптированной терапии нейробластомы у детей: автореф. дис. … д-ра мед. наук.* М.; 2017.
[14] Там же.
[15] Там же.
[16] Там же.
[17] Михайлова ЕА. *Результаты риск-адаптированной терапии нейробластомы у детей: автореф. дис. … канд. мед. наук.* СПб.; 2024.
[18] Там же.
[19] Качанов ДЮ. *Результаты риск-адаптированной терапии нейробластомы у детей: автореф. дис. … д-ра мед. наук.* М.; 2017.

анализа различных клинических характеристик и биологических особенностей опухоли, которые влияют на течение и прогноз заболевания, а также к определению объема и интенсивности противоопухолевой терапии [1].

Основной целью терапии является минимализация терапевтического воздействия у детей с благоприятными характеристиками НБ путем снижения доз цитостатических препаратов, ЛТ и проведения объемных хирургических вмешательств [1]. Это способствует уменьшению риска негативных отдаленных последствий терапии, сохраняет высокую частоту показателей бессобытийной выживаемости и ОВ. У пациентов с сочетанием неблагоприятных характеристик НБ терапия является интенсивной и направленной на снижение влияния на прогноз заболевания негативных факторов [1]. Лечение пациентов с НБ комплексное, зависит от стадии заболевания, группы риска и включает диетотерапию, обезболивание и медикаментозную терапию [41].

Объем терапии пациентов определяется в зависимости от распространенности опухолевого процесса и наличия ЖУС на момент постановки диагноза [1]. Так, пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом НБ рекомендовано относить к группе наблюдения (*низкого* риска) при их соответствии следующим критериям:

- стадия 1, возраст 0–18 лет, отсутствие амплификации гена *MYCN*;
- стадия 2, возраст 0–18 лет, отсутствие амплификации гена *MYCN*, отсутствие аберраций 1p (del1p, imb1p);
- стадия 3, возраст 0–2 года, отсутствие амплификации гена *MYCN*, отсутствие аберраций 1p (del1p, imb1p);
- стадия 4S [1].

Пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом НБ относят к группе *промежуточного* риска при соответствии критериям:

- стадия 2/3, возраст 0–18 лет, отсутствие амплификации гена *MYCN*, наличие аберраций 1p (del1p, imb1p);
- стадия 3, возраст 2–18 лет, отсутствие амплификации гена *MYCN*;
- стадия 4 [1, 33].

Пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом НБ рекомендуется относить к группе *высокого* риска при их соответствии следующим критериям [33]:

- стадия 4, возраст 1–18 лет, амплификация гена *MYCN* независимо от стадии заболевания и возраста [1].

Лечение детей и подростков с НБ зависит от их возраста на момент постановки диагноза[20], стадии заболевания, молекулярно-генетических характеристик опухоли, включая статус гена *MYCN* и делецию 1p [1], и отнесения к группе риска [12]. Тактика лечения пациентов группы *низкого* риска зависит от распространенности опухолевого процесса и наличия ЖУС: тяжелое общее состояние, дыхательная, сосудистая, печеночная/почечная недостаточность, интракраниальное распространение опухоли [12]. Пациентам группы низкого риска без инициальных ЖУС не рекомендуется проведение высокодозной полихимиотерапии (ПХТ) после оперативного вмешательства [12, 33, 54]. Она может быть рекомендована по схеме 4 пациентам группы наблюдения с установленным диагнозом НБ при наличии инициальных ЖУС или при их появлении в процессе динамического наблюдения после оперативного вмешательства. Интенсивная ПХТ рекомендуется пациентам до 1 года группы промежуточного риска и пациентам старше 1 года группы высокого риска с установленным диагнозом НБ 1–3-й, 4S стадии при констатации трансформации в 4-ю стадию [1]. Дополнительно к основному лечению пациентам с установленным диагнозом НБ 4S стадии при прогрессировании степени тяжести ЖУС за счет массивной гепатомегалии и развития абдоминального компартмент-синдрома рекомендовано проведение ЛТ на область печени, суммарная очаговая доза (СОД) 4,5–6 Гр [1, 55]. Оценка органной дисфункции и выбор терапевтических подходов для своевременной курации ЖУС рекомендованы пациентам с установленным диагнозом НБ 4S стадии при развитии абдоминального компартмент-синдрома как ЖУС, обусловленного большими размерами первичной опухоли и (или) метастатическим поражением печени [1, 56–58]. Динамическое обследование во время лечения должно охватывать следующий диагностический объем:

- клиническое обследование;
- опухолевые маркеры;
- УЗИ зон расположения первичной опухоли и метастазов;
- ЭКГ/ЭхоКГ;
- МРТ/КТ пораженной анатомической области с контрастным усилением;
- 123I-МЙБГ-сцинтиграфию, если отмечено накопление до операции [1].

Для анализа эффективности проводимой терапии используются международные критерии оценки ответа на терапию у пациентов с НБ: полный ответ, очень хороший частичный ответ, частичный ответ, смешанный ответ, стабилизация и прогрессирование. Оценка ответа для пациентов группы наблюдения проводится через 3 мес. после проведения хирургического лечения или окончания ПХТ (для пациентов с ЖУС, которым проводилась химиотерапия) [1].

В группе *промежуточного* риска также проводится удаление первичного очага опухоли, при этом радикальное удаление показано, если предполагаемый риск развития послеоперационных осложнений является низким, а сама операция не подразумевает удаление жизненно важного органа [1, 12]. При невозможности вместо удаления опухоли проводят ее биопсию и оценку факторов риска для повторного хирургического вмешательства [12]. Пациентам проводят курсы химиотерапии и назначают поддерживающую терапию и ЛТ [12]. Проведение 6 курсов индукционной терапии по схемам 5 и 6 в альтернирующем режиме (следующий курс начинается на 21-й день от 1-го дня предыдущего курса) рекомендуется пациентам в возрасте 6 мес. и старше с установленным диагнозом НБ группы промежуточного риска после проведения инициального оперативного вмешательства [1]. Пациентам младше 6 мес. при аналогичных условиях проводят указанный курс лечения по схеме 4 [33]. В случае отсутствия признаков прогрессирования и отсроченного оперативного вмешательства после завершения индукционной терапии, включающей 6 курсов интенсивной терапии, рекомендовано проведение 4 курсов

[20] Качанов ДЮ. *Результаты риск-адаптированной терапии нейробластомы у детей: автореф. дис. … д-ра мед. наук.* М.; 2017.

химиотерапии по схеме 7 [1], а затем проведение дифференцировочной терапии изотретиноином [59]. При наличии метаболически активной остаточной опухоли целесообразно проведение 7 курсов ЛТ одновременно с поддерживающей терапией [1, 33]. С целью контроля симптомов и оценки ответа на проводимую терапию пациентам с установленным диагнозом НБ группы промежуточного риска следует проводить обследование в следующем объеме:

- после каждого курса индукционной, поддерживающей терапии и терапии изотретиноином оценивать уровень НСЕ;
- после каждого курса индукционной терапии, после 2-го и 4-го курса поддерживающей терапии и далее 1 раз в 6 нед. на фоне терапии изотретиноином проводить УЗИ пораженной области;
- после 2, 4 и 6-го курса индукционной терапии и далее после 6-го и 9-го курса терапии изотретиноином исследовать пораженную анатомическую область КТ/МРТ;
- после 6 курсов индукционной терапии, поддерживающей терапии и ее окончания выполнять MBIG-сцинтиграфию;
- у пациентов до 1 года при 4-й стадии заболевания с поражением костного мозга, у всех пациентов после 2, 4 (в случае отсутствия санации после 2-го курса), 6-го курса и перед завершением терапии следует проводить миелограмму [1, 33].

Оценка ответа для пациентов группы промежуточного риска проводится после завершения этапа индукционной терапии и по окончании всего плана терапии [1].

Пациентам группы *высокого* риска может потребоваться очень интенсивное лечение, включая хирургическое вмешательство, химиотерапию и ЛТ, аутологичную (ауто-ТГСК) и (или) аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), аферез периферических стволовых клеток, иммунотерапию [12, 52, 53]. Пациентам группы высокого риска с установленным диагнозом НБ после проведения комплексного обследования рекомендовано выполнение хирургического вмешательства, сроки и объем которого определяются индивидуально врачебным консилиумом, включающим детских онкологов, хирургов и специалистов по визуализации, с целью удаления первичного очага опухоли [1, 43, 60]. После оперативного вмешательства целесообразно проведение 6 курсов химиотерапии по схемам 5 и 6 в альтернирующем режиме [33]. Пациентам в возрасте до 6 мес. после оперативного вмешательства рекомендованы 6 курсов химиотерапии по схеме 4, после исполнения 6 мес. – продолжение терапии по схемам 5 и 6 до 6 циклов интенсивной химиотерапии [1, 41]. В случае подтверждения санации костного мозга по данным миелограммы после 3-го или 5-го курса терапии рекомендуется проведение мобилизации и афереза периферических стволовых клеток [1]. После завершения этапа индукционной терапии, включающего 6 курсов интенсивной ПХТ, и, как правило, отсроченного хирургического вмешательства в случае отсутствия данных о прогрессировании по результатам комплексного обследования целесообразно проведение высокодозной ПХТ с последующей ауто-ТГСК и (или) алло-ТГСК [1, 61], а затем – дифференцировочной терапии изотретиноином [62]. При сохранении метаболически активной опухоли после 6 курсов индукционной терапии и хирургического вмешательства перед этапом ауто-ТГСК и (или) алло-ТГСК рекомендуется проведение дистанционной ЛТ в СОД 36–40 Гр при классическом фракционировании (1 раз в день 5 дней в неделю) [1] и разовой очаговой дозе 1,6–1,8 Гр [63]. Объем обследования пациентов группы высокого риска с установленным диагнозом НБ с целью контроля симптомов и оценки ответа на проводимую терапию должен включать:

- оценку уровня НСЕ после каждого курса индукционной терапии, ауто-ТГСК и (или) алло-ТГСК и каждого курса терапии изотретиноином;
- УЗИ пораженной области после каждого курса индукционной терапии, ауто-ТГСК и (или) алло-ТГСК и далее 1 раз в 6 нед. на фоне терапии изотретиноином;
- КТ/МРТ пораженной анатомической области после 2, 4, 6-го курса индукционной терапии, далее – через 3, 6, 9 мес. после ауто-ТГСК и (или) алло-ТГСК;
- MBIG-сцинтиграфию после 4-го и 6-го курса индукционной терапии, через 3 мес. после ауто-ТГСК и (или) алло-ТГСК (в случае сохранения патологического накопления при предшествующем исследовании), далее – каждые 6 мес. до нормализации;
- оценку миелограммы (у пациентов с поражением костного мозга) после 2-го (в случае отсутствия санации после 2-го и 6-го курса), 4-го курса терапии (в случае отсутствия санации после 2-го курса), через 3 мес. после ауто-ТГСК и (или) алло-ТГСК (в случае отсутствия санации до ТГСК) и перед завершением терапии [1, 33].

Оценка ответа для пациентов группы высокого риска проводится после завершения этапа индукции, через 3 мес. после ауто-ТГСК и (или) алло-ТГСК и по окончании всего плана терапии [1]. Врачи и ученые постоянно работают над поиском новых методов лечения пациентов с НБ, в частности, активно изучается применение моноклональных антител [1, 12].

Всем пациентам, получающим лечение в стационаре по поводу НБ, при поступлении и далее от 1 до 4 раз в месяц рекомендуется проводить нутритивный скрининг с целью выявления белково-энергетической недостаточности либо риска ее развития [1, 64], а при ее выявлении или риске развития – проведение нутритивной поддержки (парентеральное питание) [1, 65].

Всем пациентам с НБ на всех этапах терапии заболевания, а также после завершения лечения рекомендуется комплексная реабилитация, а также при необходимости сопроводительная терапия для улучшения результатов лечения и качества жизни [1, 66]. Хотя не существует однозначного метода профилактики НБ, здоровый образ жизни зачастую позволяет снизить риск возникновения онкозаболеваний. В ситуации, когда у двух или более членов семьи диагностирована НБ, рекомендуется проведение скрининга других членов семьи с осуществлением генетических исследований упомянутых генов и проведением УЗИ [1].

Прогноз при НБ имеет зависимость от стадии заболевания и группы риска на момент постановки диагноза [12]. Показатель выживаемости пациентов группы низкого риска превышает 90% даже после операции по удалению опухоли или просто динамического наблюдения

за пациентами. Вероятность рецидива при этом составляет 5–15%. Пациенты группы промежуточного риска имеют отличные показатели 5-летней ОВ – более 90% при проведении химиотерапии и резекции опухоли [12, 51, 52]. У пациентов группы высокого риска 5-летняя ОВ по-прежнему не превышает 50%, 10-тилетняя – 20% [12]. Это связано с резистентностью опухолевых клеток к существующей терапии, появлением у них устойчивых к химиотерапии рецидивов, которые могут возникать спустя годы от появления первоначальной опухоли [12]. Для пациентов высокого риска вероятность рецидива достигает 50%. Наиболее часто рецидив наступает в первые 2 года после завершения лечения. При отсутствии признаков заболевания спустя 5 лет с момента завершения лечения вероятность возникновения рецидива крайне низка[21] [3, 12].

Вероятность выздоровления при НБ зависит:

- от возраста ребенка на момент постановки диагноза;
- особенности опухоли, включая гистологические характеристики, генные изменения и скорость роста клеток;
- группы риска;
- расположения опухоли;
- метастазирования;
- возможности ее полного удаления хирургическим путем;
- реакции опухоли на лечение;
- наличия рецидива заболевания;
- времени до наступления рецидива[22] [1].

[21] Нейробластома. Режим доступа: https://together.stjude.org/ru-ru/onkozabolevaniya-u-detej/vidy/nejroblastoma.html.
[22] Там же.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

НБ является самой частой экстракраниальной злокачественной опухолью из клеток нервного гребня. Дебют заболевания, как правило, носит неспецифический характер, в связи с чем неоднозначность клинической симптоматики на этапе первичной диагностики НБ у детей требует от педиатра онкологической настороженности. Необходимость выполнения адекватного и грамотного диагностического поиска продиктована важностью постановки четкого диагноза с определением группы риска. Именно с этим связана разработка риск-адаптированных терапевтических подходов и выделение трех групп риска – низкой, промежуточной и высокой. Так, при минимальной терапии у пациентов группы низкого риска удается достичь долгосрочной выживаемости в подавляющем большинстве случаев [12]. В группе пациентов промежуточного риска сохранение подобного прогностически значимого уровня выживаемости возможно благодаря использованию современных схем ПХТ в сочетании с хирургической резекцией и (или) ЛТ. Пациенты группы высокого риска нуждаются в комбинации описанных методов совместно с ауто-ТГСК и (или) алло-ТГСК. В группе высокого риска показатели долгосрочной ОВ достигают 50%. В настоящее время у пациентов первого года жизни с локализованной стадией заболевания наблюдается наиболее благоприятный прогноз.

Поступила / Received 15.05.2024
Поступила после рецензирования / Revised 06.06.2024
Принята в печать / Accepted 10.06.2024

Список литературы / References

1. Шаманская ТВ, Варфоломеева СР, Качанов ДЮ, Казанцев ИВ, Хисматулина РД, Хамин ИГ и др. *Нейробластома: клинические рекомендации.* М.; 2020. 100 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/78_1.
2. Качанов ДЮ, Шаманская ТВ, Ильина ЕС, Терещенко ГВ, Ликарь ЮН, Андреев ЕС и др. Особенности нейрогенных опухолей у пациентов с синдромом опсоклонус-миоклонус. *Онкопедиатрия.* 2016;3(3):228–239. Режим доступа: https://elibrary.ru/wmgrrp.
Kachanov DYu, Shamanskaya TV, Ilina ES, Tereshchenko GV, Likar YuN, Andreev ES et al. Features of neurogenic tumors in patients with opsoclonus-myoclonus syndrome. *Oncopediatria.* 2016;3(3):228–239. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/wmgrrp.
3. Zhou X, Wang X, Li N, Guo Y, Yang X, Lei Y. Therapy resistance in neuroblastoma: Mechanisms and reversal strategies. *Front Pharmacol.* 2023;14:1114295. https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1114295.
4. Berthold F, Hero B. Neuroblastoma: current drug therapy recommendations as part of the total treatment approach. *Drugs.* 2000;59(6):1261–1277. https://doi.org/10.2165/00003495-200059060-00006.
5. Berthold F, Simon T. Clinical Presentation. In: Cheung NKV, Cohn SL (eds.). *Neuroblastoma.* Berlin, Heidelberg: Springer; 2005, pp. 63–68. https://doi.org/10.1007/3-540-26616-X_7.
6. Brodeur GM. Neuroblastoma: biological insights into a clinical enigma. *Nat Rev Cancer.* 2003;3(3):203–216. https://doi.org/10.1038/nrc1014.
7. Gurney JG, Ross JA, Wall DA, Bleyer WA, Severson RK, Robison LL. Infant cancer in the U.S.: histology-specific incidence and trends, 1973 to 1992. *J Pediatr Hematol Oncol.* 1997;19(5):428–432. https://doi.org/10.1097/00043426-199709000-00004.
8. Pfeiffer V, Redmond S, Kuonen R, Sommer G, Spycher B, Schindler M et al. *Swiss Childhood Cancer Registry. Annual Report 2014/2015.* Bern: Swiss Childhood Cancer Registry; 2016. 40 p. Available at: https://www.kinderkrebsregister.ch/wp-content/uploads/sites/2/2019/09/FINAL-Annual-Report_2014_2015_with-CC-license.pdf.
9. Tulla M, Berthold F, Graf N, Rutkowski S, von Schweinitz D, Spix C, Kaatsch P. Incidence, Trends, and Survival of Children With Embryonal Tumors. *Pediatrics.* 2015;136(3):e623–632. https://doi.org/10.1542/peds.2015-0224.
10. Казанцев АП. Нейробластома. Современные представлении о стадировании и прогнозе. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.* 2015;26(3):3–22. Режим доступа: https://elibrary.ru/uyhakx.
Kazantsev AP. Neuroblastoma. Modern conceptions of staging and prognosis. *Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS.* 2015;26(3):3–22. (In Russ.). Available at: https://elibrary.ru/uyhakx.
11. London WB, Castel V, Monclair T, Ambros PF, Pearson AD, Cohn SL et al. Clinical and biologic features predictive of survival after relapse of neuroblastoma: a report from the International Neuroblastoma Risk Group project. *J Clin Oncol.* 2011;29(24):3286–3292. https://doi.org/10.1200/JCO.2010.34.3392.
12. Киргизов КИ (ред.). Нейробластома. *Childhood Cancer International.* Режим доступа: https://www.childhood-cancer-support.com/ru-ru/статьи/Нейробластома/a1081.aspx.
13. Качанов ДЮ, Шаманская ТВ, Шевцов ДВ, Панкратьева ЛЛ, Муфтахова ГМ, Телешова МВ и др. Генетическая предрасположенность к нейробластоме у детей: собственные данные и обзор литературы. *Онкопедиатрия.* 2016;3(4):277–287. Режим доступа: https://elibrary.ru/xdnfhd.
Kachanov DYu, Shamanskaya TV, Shevtsov DV, Pankrateva LL, Muftakhova GM, Teleshova MV et al. Genetic predisposition to neuroblastoma in children: own data and literature review. *Oncopediatria.* 2016;3(4):277–287. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/xdnfhd.
14. Bosse KR, Maris JM. Advances in the translational genomics of neuroblastoma: From improving risk stratification and revealing novel biology to identifying actionable genomic alterations. *Cancer.* 2016;122(1):20–33. https://doi.org/10.1002/cncr.29706.
15. Чернышева ОО, Друй АЕ, Качанов ДЮ, Шаманская ТВ. Основные генетические нарушения в патогенезе нейробластомы. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2021;20(4):178–184. https://doi.org/10.24287/1726-1708-2021-20-4-178-184.
Chernysheva OO, Drui AE, Kachanov DYu, Shamanskaya TV. Key genetic disorders in the pathogenesis of neuroblastoma. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology.* 2021;20(4):178–184. (In Russ.) https://doi.org/10.24287/1726-1708-2021-20-4-178-184.
16. Brodeur GM, Seeger RC, Schwab M, Varmus HE, Bishop JM. Amplification of N-myc in untreated human neuroblastomas correlates with advanced disease stage. *Science.* 1984;224(4653):1121–1124. https://doi.org/10.1126/science.6719137.
17. Клименко ЛО, Мельников МЕ, Кулева СА, Кондратьев ГВ. Молекулярно-генетические черты и факторы риска развития нейробластомы. *Педиатр.* 2023;14(3):97–110. https://doi.org/10.17816/PED14397-110.

Klimenko LO, Melnikov ME, Kulyova SA, Kondratiev GV. Molecular genetic traits and risk factors for neuroblastoma. *Pediatrician (St Petersburg).* 2023;14(3):97–110. (In Russ.) https://doi.org/10.17816/PED14397-110.
18. Maris JM, Kyemba SM, Rebbeck TR, White PS, Sulman EP, Jensen SJ et al. Molecular genetic analysis of familial neuroblastoma. *Eur J Cancer.* 1997;33(12):1923–1928. https://doi.org/10.1016/s0959-8049(97)00265-7.
19. Bolande RP. Neurocristopathy: its growth and development in 20 years. *Pediatr Pathol Lab Med.* 1997;17(1):1–25. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9050057/.
20. Eleveld TF, Oldridge DA, Bernard V, Koster J, Colmet Daage L, Diskin SJ et al. Relapsed neuroblastomas show frequent RAS-MAPK pathway mutations. *Nat Genet.* 2015;47(8):864–871. https://doi.org/10.1038/ng.3333.
21. Саломатина АС, Качанов ДЮ, Изотова ОЮ, Пухова АА, Лопатина ВА, Терещенко ГВ и др. Врожденная нейробластома: обзор литературы и собственный опыт НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева по пренатальной диагностике, клиническому течению и тактике ведения пациентов. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского.* 2022;101(3):122–133. https://doi.org/10.24110/0031-403X-2022-101-3-122-133.
Salomatina AS, Kachanov DYu, Izotova OYu, Pukhova AA, Lopatina VA, Tereshchenko GV et al. Congenital neuroblastoma: a bibliographical review and own experience write-up of the National Scientific and Practical Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev on prenatal diagnosis, clinical course and tactics of patient treatment. *Pediatriya – Zhurnal im G.N. Speranskogo.* 2022;101(3):122–133. (In Russ.) https://doi.org/10.24110/0031-403X-2022-101-3-122-133.
22. Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F, Carlsen NL, Castel V, Castelberry RP et al. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. *J Clin Oncol.* 1993;11(8):1466–1477. https://doi.org/10.1200/JCO.1993.11.8.1466.
23. Monclair T, Brodeur GM, Ambros PF, Brisse HJ, Cecchetto G, Holmes K et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system: an INRG Task Force report. *J Clin Oncol.* 2009;27(2):298–303. https://doi.org/10.1200/JCO.2008.16.6876.
24. Bosse KR, Raman P, Zhu Z, Lane M, Martinez D, Heitzeneder S et al. Identification of GPC2 as an Oncoprotein and Candidate Immunotherapeutic Target in High-Risk Neuroblastoma. *Cancer Cell.* 2017;32(3):295–309.e12. https://doi.org/10.1016/j.ccell.2017.08.003.
25. Tonini GP. Growth, progression and chromosome instability of Neuroblastoma: a new scenario of tumorigenesis? *BMC Cancer.* 2017;17(1):20. https://doi.org/10.1186/s12885-016-2986-6.
26. Исаков ЮФ (ред.). *Хирургические болезни детского возраста.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006. Т. 2. 584 с.
27. Шориков ЕВ, Попова ТП, Лемешева ОВ, Вяткин ИН, Вахонина ЛВ, Тупоногов СН и др. Результаты программной терапии пациентов с IVS стадией нейробластомы. *Вестник Уральской медицинской академической науки.* 2008;(4):29–30. Режим доступа: https://elibrary.ru/sbtvzz.
Shorikov EV, Popova TP, Lemesheva OV, Vyatkin IN, Vakhonina LV, Tuponogov SN et al. Efficacy of program treatment in children with IVS stage of neuroblastoma: retrospective analysis. *Vestnik Ural'skoi Meditsinskoi Akademicheskoi Nauki.* 2008;(4):29–30. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/sbtvzz.
28. Pearson AD, Pinkerton CR, Lewis IJ, Imeson J, Ellershaw C, Machin D. High-dose rapid and standard induction chemotherapy for patients aged over 1 year with stage 4 neuroblastoma: a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2008;9(3):247–256. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70069-X.
29. Monclair T, Mosseri V, Cecchetto G, De Bernardi B, Michon J, Holmes K. Influence of image-defined risk factors on the outcome of patients with localised neuroblastoma. A report from the LNESG1 study of the European International Society of Paediatric Oncology Neuroblastoma Group. *Pediatr Blood Cancer.* 2015;62(9):1536–1542. https://doi.org/10.1002/pbc.25460.
30. Максимова СМ, Самойленко ИГ, Бухтияров ЭВ. Пульмонологическая манифестация нейробластомы у детей. *Здоровье ребенка.* 2013;(6):145–147. Режим доступа: http://www.mif-ua.com/archive/article/37102.
Maksimova SM, Samoilenko IG, Bukhtiyarov EV. Pulmonological manifestation of neuroblastoma in children. *Child's Health.* 2013;(6):145–147. (In Russ.) Available at: http://www.mif-ua.com/archive/article/37102.
31. Соловьев АЕ. *Урология детского возраста.* СПб.: Эко-Вектор; 2018. 291 с.
32. Federico SM, Brady SL, Pappo A, Wu J, Mao S, McPherson VJ et al. The role of chest computed tomography (CT) as a surveillance tool in children with high-risk neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2015;62(6):976–981. https://doi.org/10.1002/pbc.25400.
33. Berthold F, Spix C, Kaatsch P, Lampert F. Incidence, Survival, and Treatment of Localized and Metastatic Neuroblastoma in Germany 1979–2015. *Paediatr Drugs.* 2017;19(6):577–593. https://doi.org/10.1007/s40272-017-0251-3.
34. Liu KX, Joshi S. "Re-educating" Tumor Associated Macrophages as a Novel Immunotherapy Strategy for Neuroblastoma. *Front Immunol.* 2020;11:1947. https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01947.
35. Brisse HJ, McCarville MB, Granata C, Krug KB, Wootton-Gorges SL, Kanegawa K et al. Guidelines for imaging and staging of neuroblastic tumors: consensus report from the International Neuroblastoma Risk Group Project. *Radiology.* 2011;261(1):243–257. https://doi.org/10.1148/radiol.11101352.
36. Соловьев АЕ, Моргун ВВ, Пахольчук АП. Особенности нейробластом у детей. *Онкопедиатрия.* 2015;2(2):145–148. Режим доступа: https://elibrary.ru/udebin.
Solovev AE, Morgun VV, Pakholchuk AP. Features of neuroblastomas in children. *Oncopediatria.* 2015;2(2):145–148. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/udebin.
37. Ikram F, Ackermann S, Kahlert Y, Volland R, Roels F, Engesser A et al. Transcription factor activating protein 2 beta (TFAP2B) mediates noradrenergic neuronal differentiation in neuroblastoma. *Mol Oncol.* 2016;10(2):344–359. https://doi.org/10.1016/j.molonc.2015.10.020.
38. Белогурова МБ (ред.). *Детская онкология: руководство для врачей.* СПб.: СпецЛит; 2002. 351 с.
39. Дурнов ЛА, Голдобенко ГВ. *Детская онкология.* М.: Медицина; 2002. 608 с.
40. Киргизов КИ. Поздние осложнения у детей, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (обзор литературы). *Российский журнал детской гематологии и онкологии.* 2017;4(2):29–39. https://doi.org/10.17650/2311-1267-2017-4-2-29-39.
Kirgizov KI. Late effects in children who underwent hematopoietic stem cell transplantation (review). *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology.* 2017;4(2):29–39. (In Russ.) https://doi.org/10.17650/2311-1267-2017-4-2-29-39.
41. Berthold F. *NB2004 Trial Protocol for Risk Adapted Treatment of Children with Neuroblastoma.* Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie; 2004. 264 p. Available at: https://nodgo.org/sites/default/files/protokol_neuroblastoma-1.pdf.
42. Баранов АА (ред.). *Педиатрия.* М: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 2048 с.
43. Алиев МД, Поляков ВГ, Менткевич ГЛ, Маяков СА (ред.). *Детская онкология. Национальное руководство.* М.: Издательская группа РОНЦ. Практическая медицина; 2012. 684 с. Режим доступа: https://fnkc.ru/ppp/ps009.pdf.
44. Wolmer-Solberg N, Baryawno N, Rahbar A, Fuchs D, Odeberg J, Taher C et al. Frequent detection of human cytomegalovirus in neuroblastoma: a novel therapeutic target? *Int J Cancer.* 2013;133(10):2351–2361. https://doi.org/10.1002/ijc.28265.
45. Nissim I, Horyn O, Daikhin Y, Nissim I, Luhovyy B, Phillips PC, Yudkoff M. Ifosfamide-induced nephrotoxicity: mechanism and prevention. *Cancer Res.* 2006;66(15):7824–7831. https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-1043.
46. Xia J, Zhang H, Hu Q, Liu SY, Zhang LQ, Zhang A, et al. Comparison of diagnosing and staging accuracy of PET (CT) and MIBG on patients with neuroblastoma: Systemic review and meta-analysis. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 2017;37(5):649–660. https://doi.org/10.1007/s11596-017-1785-x.
47. Piccardo A, Lopci E, Conte M, Foppiani L, Garaventa A, Cabria M et al. PET/CT imaging in neuroblastoma. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2013;57(1):29–39. Available at: https://www.minervamedica.it/en/journals/nuclear-med-molecular-imaging/article.php?cod=R39Y2013N01A0029.
48. Fascetti-Leon F, Scotton G, Pio L, Beltrà R, Caione P, Esposito C et al. Minimally invasive resection of adrenal masses in infants and children: results of a European multi-center survey. *Surg Endosc.* 2017;31(11):4505–4512. https://doi.org/10.1007/s00464-017-5506-0.
49. Hero B, Simon T, Spitz R, Ernestus K, Gnekow AK, Scheel-Walter HG et al. Localized infant neuroblastomas often show spontaneous regression: results of the prospective trials NB95-S and NB97. *J Clin Oncol.* 2008;26(9):1504–1510. https://doi.org/10.1200/JCO.2007.12.3349.
50. Cheung NK, Dyer MA. Neuroblastoma: developmental biology, cancer genomics and immunotherapy. *Nat Rev Cancer.* 2013;13(6):397–411. https://doi.org/10.1038/nrc3526.
51. Strother DR, London WB, Schmidt ML, Brodeur GM, Shimada H, Thorner P et al. Outcome after surgery alone or with restricted use of chemotherapy for patients with low-risk neuroblastoma: results of Children's Oncology Group study P9641. *J Clin Oncol.* 2012;30(15):1842–1848. https://doi.org/10.1200/JCO.2011.37.9990.
52. Кулева СА, Абаджева АА, Михайлова ЕА, Кулев МА, Федюкова ЮГ, Хабарова РИ. Тандемная высокодозная полихимиотерапия с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток у детей с нейробластомой группы высокого риска рецидива: опыт одного Центра. *Российский журнал детской гематологии и онкологии.* 2023;10(1):25–32. https://doi.org/10.21682/2311-1267-2023-10-1-25-32.
Kulyova SA, Abadjeva AA, Mikhailova EA, Kulyov MA, Fedukova YuG, Khabarova RI. Tandem high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients with high-risk neuroblastoma: single-center experience. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology.* 2023;10(1):25–32. (In Russ.) https://doi.org/10.21682/2311-1267-2023-10-1-25-32.
53. Park JR, Kreissman SG, London WB, Naranjo A, Cohn SL, Hogarty MD et al. Effect of Tandem Autologous Stem Cell Transplant vs Single Transplant on Event-Free Survival in Patients With High-Risk Neuroblastoma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019;322(8):746–755. https://doi.org/10.1001/jama.2019.11642.
54. Depuydt P, Boeva V, Hocking TD, Cannoodt R, Ambros IM, Ambros PF et al. Genomic Amplifications and Distal 6q Loss: Novel Markers for Poor Survival in High-risk Neuroblastoma Patients. *J Natl Cancer Inst.* 2018;110(10):1084–1093. https://doi.org/10.1093/jnci/djy022.
55. Gupta M, Dhasmana A. Radiation Therapy in Metastatic Neuroblastoma. In: Shahzad A, Bashir S (eds.). *Nuclear Medicine Physics.* IntechOpen; 2019. Available from: https://doi.org/10.5772/intechopen.80892.
56. Boztug K, Kiely E, Roebuck DJ, Gaze M, Begent J, Brock P, Michalski A. Successful treatment of MYCN amplified, progressive stage 4S neuroblastoma in a neonate with hepatic artery embolization in addition to multimodality treatment. *Pediatr Blood Cancer.* 2006;46(2):253–257. https://doi.org/10.1002/pbc.20407.

57. McGahren ED, Rodgers BM, Waldron PE. Successful management of stage 4S neuroblastoma and severe hepatomegaly using absorbable mesh in an infant. *J Pediatr Surg.* 1998;33(10):1554–1557. https://doi.org/10.1016/s0022-3468(98)90497-3.
58. Roberts S, Creamer K, Shoupe B, Flores Y, Robie D. Unique management of stage 4S neuroblastoma complicated by massive hepatomegaly: case report and review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2002;24(2):142–144. https://doi.org/10.1097/00043426-200202000-00017.
59. Reynolds CP, Matthay KK, Villablanca JG, Maurer BJ. Retinoid therapy of high-risk neuroblastoma. *Cancer Lett.* 2003;197(1-2):185–192. https://doi.org/10.1016/s0304-3835(03)00108-3.
60. Thole TM, Lodrini M, Fabian J, Wuenschel J, Pfeil S, Hielscher T et al. Neuroblastoma cells depend on HDAC11 for mitotic cell cycle progression and survival. *Cell Death Dis.* 2017;8(3):e2635. https://doi.org/10.1038/cddis.2017.49.
61. Курникова ЕЕ, Кумукова ИБ, Гуз ИВ, Хисматуллина РД, Шаманская ТВ, Фадеева МС и др. Результаты мобилизации, афереза и аутореинфузии гемопоэтических стволовых клеток у детей с нейробластомой: роль мониторинга количества CD34+ клеток в периферической крови. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2017;16(1):28–39. Режим доступа: https://www.hemoncim.com/jour/article/view/78.
Kurnikova EE, Kumukova IB, Guz IV, Khismatullina RD, Shamanskaya TV, Fadeeva MS et al. Results of mobilization, apheresis and autoreinfusion of hematopoietic stem cells in children with neuroblastoma: role of monitoring the count of CD34+ cells in peripheral blood. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology.* 2017;16(1):28–39. (In Russ.) Available at: https://www.hemoncim.com/jour/article/view/78.
62. Matthay KK, Reynolds CP, Seeger RC, Shimada H, Adkins ES, Haas-Kogan D et al. Long-term results for children with high-risk neuroblastoma treated on a randomized trial of myeloablative therapy followed by 13-cis-retinoic acid: a children's oncology group study. *J Clin Oncol.* 2009;27(7):1007–1013. https://doi.org/10.1200/JCO.2007.13.8925.
63. Simon T, Hero B, Bongartz R, Schmidt M, Müller RP, Berthold F. Intensified external-beam radiation therapy improves the outcome of stage 4 neuroblastoma in children > 1 year with residual local disease. *Strahlenther Onkol.* 2006;182(7):389–394. https://doi.org/10.1007/s00066-006-1498-8.
64. Васильева ЕС, Вашура АЮ, Литвинов ДВ. Нутритивный статус детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями, находящихся на лечении в ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» (результаты скринингового исследования). *Современная онкология.* 2016;18(4):48–52. Режим доступа: https://modernonco.orscience.ru/1815-1434/article/view/27094.
Vasilyeva ES, Vashura AYu, Litvinov DV. Nutritional status of children with cancer and hematological malignancies during treatment in FSBI Federal Scientific Clinical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev (screening results). *Journal of Modern Oncology.* 2016;18(4):48–52. Available at: https://modernonco.orscience.ru/1815-1434/article/view/27094.
65. 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.
66. Tanner L, Keppner K, Lesmeister D, Lyons K, Rock K, Sparrow J. Cancer Rehabilitation in the Pediatric and Adolescent/Young Adult Population. *Semin Oncol Nurs.* 2020;36(1):150984. https://doi.org/10.1016/j.soncn.2019.150984.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **А.Р. Волкова, Х.М. Вахитов, Э.Л. Рашитова**
Концепция и дизайн исследования – **А.Р. Волкова, Х.М. Вахитов**
Написание текста – **Э.Л. Рашитова, А.М. Закирова**
Сбор и обработка материала – **Э.Л. Рашитова, А.М. Закирова**
Обзор литературы – **А.Р. Волкова, Х.М. Вахитов, Э.Л. Рашитова, А.М. Закирова**
Анализ материала – **А.Р. Волкова, Х.М. Вахитов, Э.Л. Рашитова, А.М. Закирова**
Статистическая обработка – **А.Р. Волкова, Х.М. Вахитов, Э.Л. Рашитова, А.М. Закирова**
Редактирование – **А.Р. Волкова, Э.Л. Рашитова, А.М. Закирова**
Утверждение окончательного варианта статьи – **А.Р. Волкова, Х.М. Вахитов, Э.Л. Рашитова, А.М. Закирова**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Alina R. Volkova, Khakim M. Vakhitov, Elina L. Rashitova**
Study concept and design – **Alina R. Volkova, Khakim M. Vakhitov**
Text development – **Elina L. Rashitova, Alfiya M. Zakirova**
Collection and processing of material – **Elina L. Rashitova, Alfiya M. Zakirova**
Literature review –**Alina R. Volkova, Khakim M. Vakhitov, Elina L. Rashitova, Alfiya M. Zakirova**
Material analysis –**Alina R. Volkova, Khakim M. Vakhitov, Elina L. Rashitova, Alfiya M. Zakirova**
Statistical processing – **Alina R. Volkova, Khakim M. Vakhitov, Elina L. Rashitova, Alfiya M. Zakirova**
Editing – **Alina R. Volkova, Elina L. Rashitova, Alfiya M. Zakirova**
Approval of the final version of the article – **Alina R. Volkova, Khakim M. Vakhitov, Elina L. Rashitova, Alfiya M. Zakirova**

Информация об авторах:

Волкова Алина Рамиловна, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной педиатрии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; заведующая отделением трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, Детская республиканская клиническая больница; 420011, Россия, Казань, Оренбургский тракт, д. 140; alinarsali@gmail.com

Вахитов Хаким Муратович, д.м.н., профессор, профессор кафедры госпитальной педиатрии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; vhakim@mail.ru

Рашитова Элина Ленаровна, студент педиатрического факультета, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; elina.rashitova@gmail.com

Закирова Альфия Мидхатовна, к.м.н., доцент, доцент кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии, заместитель декана педиатрического факультета, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; azakirova@gmail.com

Information about the authors:

Alina R. Volkova, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Hospital Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; Head of the Department of Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Children's Republican Clinical Hospital; 140, Orenburgsky Trakt, Kazan, 420011, Russia; alinarsali@gmail.com

Khakim M. Vakhitov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; vhakim@mail.ru

Elina L. Rashitova, Student of the Pediatric Faculty, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; elina.rashitova@gmail.com

Alfiya M. Zakirova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases and Faculty Pediatrics, Deputy Dean of the Faculty of Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; azakirova@gmail.com

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-194

Обзорная статья / Review article

Реальные надежды в антиэметической терапии

Л.М. Когония, https://orcid.org/0000-0003-3326-4961, lali51@yandex.ru

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

Резюме

Лекарственная противоопухолевая терапия достигла значительных успехов в последние два десятилетия. Однако особого внимания требует коррекция нежелательных явлений и осложнений, возникающих в процессе лечения. Наиболее часто специальная противоопухолевая терапия может вызывать побочные явления со стороны желудочного-кишечного тракта. Химиоиндуцированная тошнота и рвота является наиболее частым нежелательным явлением при лекарственной терапии рака. Она значительно ухудшает самочувствие и качество жизни больных. При многократных циклах химиотерапии могут возникать эпизоды как острой, так и отсроченной тошноты/рвоты. Существует несколько фармакологических групп противорвотных средств. Наиболее эффективным режимом для профилактики химиоиндуцированной тошноты и рвоты является комбинация антагонистов серотониновых рецепторов (5-НТ3) и нейрокининовых рецепторов (NK-1). Она обеспечивает высокий контроль симптомов как в острой, так и в отсроченной фазе тошноты/рвоты. Палоносетрон, антагонист серотониновых рецепторов нового поколения, отличается от антагонистов 5-НТ3-рецепторов первого поколения более сильным и продолжительным противорвотным эффектом при сопоставимом профиле безопасности. Пероральный прием палоносетрона не уступает по эффективности его внутривенному введению. Комбинированный пероральный препарат, включающий в себя антагонист NK-1 нетупитант и антагонист 5-НТ3 палоносетрон, высокоэффективен для профилактики тошноты и рвоты при умеренно- и высокоэметогенных режимах лекарственной терапии. Длительный период полувыведения обоих препаратов и их высокое сродство к соответствующим рецепторам обеспечивают продолжительный и стойкий эффект даже при однократном приеме. Особенно эффективно с помощью этой комбинации купируются симптомы отсроченной тошноты/рвоты. Ряд клинических исследований продемонстрировал, что однократный пероральный прием комбинированного препарата нетупитант/палоносетрон достоверно более эффективен, чем трехдневные режимы на основе апрепитанта, в плане предотвращения отсроченной химиоиндуцированной тошноты и рвоты. Кроме того, применение комбинации нетупитант/палоносетрон может быть экономически выгодным за счет снижения затрат на коррекцию осложнений плохо контролируемой тошноты и рвоты.

Ключевые слова: поддерживающая терапия, химиотерапия, лекарственная терапия, тошнота, рвота, антиэметики, палоносетрон, нетупитант, качество жизни

Для цитирования: Когония ЛМ. Реальные надежды в антиэметической терапии. *Медицинский совет.* 2024;18(10):117–123. https://doi.org/10.21518/ms2024-194.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Real hopes in antiemetic therapy

Lali M. Kogoniya, https://orcid.org/0000-0003-3326-4961, lali51@yandex.ru

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

Abstract

Anticancer drug therapy has made significant progress in the last two decades. However, the correction of adverse events and complications that arise during treatment requires special attention. Most often, special antitumor therapy can cause side effects from the gastrointestinal tract. Chemo-induced nausea and vomiting is the most common adverse event associated with drug therapy of cancer. It significantly worsens the well-being and quality of life of patients. With multiple cycles of chemotherapy, episodes of both acute and delayed nausea/vomiting may occur. There are several pharmacological groups of antiemetics. The most effective regimen for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting is a combination of serotonin receptor (5-HT3) and neurokinin receptor (NK-1) antagonists. It provides high symptom control in both the acute and delayed phases of nausea/vomiting. Palonosetron, a new-generation serotonin receptor antagonist, differs from first-generation 5-HT3 receptor antagonists in its stronger and longer-lasting antiemetic effect with a comparable safety profile. Oral administration of palonosetron is not inferior in effectiveness to its intravenous administration. An oral combination drug containing the NK-1 antagonist netupitant and the 5-HT3 antagonist palonosetron is highly effective in preventing nausea and vomiting in moderately and highly emetogenic drug regimens. The long half-life of both drugs and their high affinity to their receptors provide a long-lasting and persistent effect even with a single dose. This combination is particularly effective in relieving symptoms of delayed nausea/vomiting. A number of clinical studies have demonstrated that a single oral dose of netupitant/palonosetron combination is significantly more effective than 3-day aprepitant-based regimens in preventing delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting. In addition, the netupitant/palonosetron combination may be cost-effective by reducing the cost of managing of complications of poorly controlled nausea and vomiting.

© Когония ЛМ, 2024

Keywords: maintenance therapy, chemotherapy, drug therapy, nausea, vomiting, antiemetics, palonosetron, netupitant, quality of life

For citation: Kogoniya LM. Real hopes in antiemetic therapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(10):117–123. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-194.

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

ВВЕДЕНИЕ

Пациенты, получающие противоопухолевое лечение, часто испытывают нежелательные последствия цитостатической химиотерапии. Одним из наиболее частых и тягостных нежелательных явлений являются тошнота и рвота, которые могут наблюдаться у 60–80% пациентов, получающих цитостатики [1]. Химиоиндуцированная тошнота и рвота может, в свою очередь, приводить к неблагоприятным последствиям, таким как анорексия, алиментарная недостаточность, обезвоживание, электролитные нарушения, тахикардия, снижение артериального давления, разрывы пищевода, снижение мышечного тонуса, общесоматического и ментального статуса, а также к прекращению потенциально эффективного противоопухолевого лечения. В целом неконтролируемые тошнота и рвота приводят к существенному снижению качества жизни пациентов и членов их семей [2, 3].

Факторы риска развития тошноты/рвоты могут быть ассоциированы как с индивидуальными характеристиками пациента, так и с особенностями назначенного режима терапии.

К повышенному риску тошноты/рвоты ведут такие характеристики пациентов, как возраст менее 50 лет, женский пол, малое количество употребляемого алкоголя, наличие в анамнезе морской болезни или быстрого укачивания в транспорте, а у женщин – имевшийся ранее токсикоз при беременности [4, с. 5–14; 5, 6]. Также стоит обращать внимание на наличие психоэмоциональной неустойчивости и выраженных тревожных состояний, связанных с лечением по поводу злокачественной опухоли. Имеют значение и состояния, связанные непосредственно со злокачественным заболеванием: опухолевая обструкция желудочно-кишечного тракта, гастропарез, злокачественный асцит, метастазы в центральную нервную систему, электролитные нарушения (гиперкальциемия, гипонатриемия), гипергликемия, уремия, сопутствующая терапия опиоидами[1].

Среди факторов, влияющих на частоту тошноты/рвоты и относящихся к особенностям лечебного протокола, необходимо прежде всего отметить эметогенный потенциал цитостатических агентов. К препаратам с высоким (более 90%) эметогенным потенциалом относятся цисплатин, карбоплатин в дозе выше AUC4, доксорубицин в дозе 60 мг/м^2 и выше, высокие дозы циклофосфамида, ифосфамида и цитарабина, препараты нитрозомочевины, дакарбазин, прокарбазин, а из новых препаратов – иммуноконъюгаты трастузумаб дерукстекан и сацитузумаб говитекан. У многих препаратов, в т. ч. у оксалиплатина и иринотекана, имеется умеренный (30–90%) эметогенный потенциал. Именно к препаратам этих двух групп должно быть особо пристальное внимание в плане профилактического назначения антиэметогенной терапии. Также необходимо учитывать количество препаратов в схеме терапии, длительность цикла терапии и интервалы между введениями препаратов[2] [7, с. 29–43].

Выделяют пять типов тошноты/рвоты в зависимости от времени возникновения. *Острая рвота* развивается в первые 24 ч после химиотерапии, отличается высокой интенсивностью, редко сопровождается тошнотой. Со вторых по пятые сутки после начала химиотерапии развивается *отсроченная рвота*, она менее тяжелая, но может быть гораздо более тягостной, поскольку длится нескольких дней и сопровождается постоянной тошнотой. Хотя отсроченная рвота возникает независимо от острой, риск ее возникновения тем выше, чем менее успешно была купирована острая фаза. Отсроченная же тошнота поддается купированию наиболее трудно. *Прорывная* неконтролируемая тошнота/рвота возникает на фоне, казалось бы, адекватной антиэметической профилактики и требует дополнительной коррекции. *Рефрактерная* рвота может развиться на последующих циклах химиотерапии при недостаточной эффективности противорвотной профилактики на предшествующем лечении. Неадекватная антиэметическая профилактика и неполный контроль тошноты/рвоты могут привести к развитию *условнорефлекторной* рвоты как реакции на посещение лечебного учреждения, медицинские манипуляции и окружающую обстановку [8].

Механизм возникновения тошноты и рвоты при химиотерапии достаточно сложен. Ведущую роль при острой рвоте играет высвобождение 5-гидрокситриптамина (5-НТ; серотонин) из поврежденных энтерохромафинных клеток тонкого кишечника с последующей активацией 5-НТ3-рецепторов на афферентных волокнах блуждающего нерва. Отсроченная рвота обусловлена высвобождением субстанции Р из нейронов центральной и периферической нервной системы и ее взаимодействием с нейрокининовыми рецепторами (NK-1), преимущественно в ядрах солитарного тракта. Как при острой, так и при отсроченной химиоиндуцированной тошноте и рвоте координация тошноты и рвоты происходит в рвотном центре продолговатого мозга посредством сигналов от ядер солитарного тракта, хеморецепторной триггерной зоны на дне IV желудочка и афферентных волокон блуждающих нервов. Хотя механизмы возникновения отличаются при острой и отсроченной тошноте/рвоте, тем не менее имеются перекрестные взаимодействия между 5-НТ3- и NK-1- сигнальными путями [9, 10].

[1] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Antiemesis. Version 1.2024 December 13, 2023. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf.

[2] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Antiemesis. Version 1.2024 December 13, 2023. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf.

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ХИМИОИНДУЦИРОВАННОЙ ТОШНОТЫ И РВОТЫ

Принципы противорвотной терапии

Для больных, получающих специальные методы лечения по поводу злокачественного процесса, необходимо прежде всего:

1) применять наиболее эффективные противорвотные комбинации;

2) начинать применение антиэметиков в виде монотерапии или в комбинациях с первого цикла терапии;

3) применять противорвотные препараты до начала введения первого цитостатика;

4) применять антиэметики в адекватных дозах с соблюдением правильных интервалов между приемами;

5) соблюдать адекватную продолжительность противорвотной терапии.

В последние три десятилетия арсенал лекарственных средств для профилактики и лечения химиоиндуцированной тошноты и рвоты существенно расширился и в настоящее время насчитывает шесть основных классов препаратов.

Классификация антиэметиков

1. Антагонисты рецепторов дофамина: бензамиды (метоклопрамид, итоприд), фенотиазины (хлорпромазин, прохлорперазин). Блокируют дофаминовые D2-рецепторы (и в незначительной степени 5-НТ3-рецепторы).

2. Антагонисты рецепторов серотонина (ондансетрон, гранисетрон, трописетрон, палоносетрон). Блокируют непосредственную стимуляцию центральной хеморецепторной зоны рвотного центра через 5-НТ3-рецепторы, а также блокируют опосредованную серотонином активацию афферентных волокон блуждающего нерва в желудке и тонком кишечнике.

3. Антагонисты нейрокининовых рецепторов (апрепитант, фосапрепитант, нетупитант). Блокируют активацию рвотного центра, опосредованную субстанцией Р через NK1-рецепторы.

4. Глюкокортикостероиды (дексаметазон, метилпреднизолон). Механизм их противорвотного действия до конца не изучен, однако известно, что они потенцируют эффект других антиэметиков.

5. Бензодиазепины (лоразепам, алпразолам). Обладают седативным и противотревожным действием, что особенно важно для профилактики условнорефлекторной тошноты и рвоты.

6. Атипичные антипсихотики (оланзапин). Связывается с разнообразными рецепторами в ЦНС: серотониновыми, в т. ч. 5-НТ3, дофаминовыми D1-D4, гистаминовыми Н1.

Кроме этого, в схемы противорвотной терапии могут включаться препараты других классов, такие как блокаторы гистаминовых рецепторов первого (димедрол и т. д.) и второго (ранитидин, фамотидин) типов.

Во второй половине XX в. базовой схемой для профилактики тошноты и рвоты во время химиотерапии было сочетание антидофаминовых препаратов (метоклопрамид или хлорпромазин) и кортикостероидов. В стандартных дозах они обеспечивали слабый противорвотный эффект, а в больших вызывали массу нежелательных явлений.

С 90-х годов прошлого столетия в практику стали внедряться антагонисты серотониновых рецепторов первого поколения: ондансетрон, гранисетрон, трописетрон. По сравнению с метоклопрамидом ондансетрон обеспечивал гораздо более высокий уровень контроля острой тошноты и рвоты: 72–75% против 41–42% (p < 0,001) [11, 12]. Объединенный анализ шести рандомизированных клинических исследований подтвердил, что ондансетрон по сравнению с метоклопрамидом увеличивает вероятность полного контроля рвоты на 72% и тошноты на 78% [13]. Два крупных метаанализа показали отсутствие значимых различий в эффективности и безопасности между антагонистами 5-НТ3-рецепторов первого поколения [14, 15]. Все препараты этой группы (ондансетрон, гранисетрон, доласетрон и трописетрон) обеспечивают предотвращение тошноты и рвоты у 50–80% пациентов, получающих умеренно- и высокоэметогенную химиотерапию [16]. Однако у значительной части пациентов достичь полного эметогенного контроля не удается [17].

Палоносетрон, антагонист серотониновых рецепторов нового поколения, отличается от антагонистов 5-НТ3-рецепторов первого поколения по многим параметрам. Период полувыведения палоносетрона составляет около 40 ч, в то время как у ондансетрона – 5–6 ч, а у гранисетрона – 9–11 ч. Палоносетрон обладает гораздо большей аффинностью к 5-НТ3-рецепторам за счет аллостерического связывания и положительной кооперативности. Палоносетрон индуцирует интернализацию 5-НТ3-рецепторов, что приводит к длительной редукции плотности этих рецепторов на клеточных мембранах. Кроме этого, в отличие от более ранних аналогов, палоносетрон способен блокировать перекрестную активность между NK1- и 5-НТ3-сигнальными путями. Это объясняет более высокую и длительную активность палоносетрона, особенно при отсроченной тошноте и рвоте. Немаловажно с точки зрения безопасности, что в отличие от других антиэметиков этого класса палоносетрон не ассоциирован со значимым удлинением интервала Q-T [18–21].

Ряд клинических исследований III фазы (*табл. 1*) продемонстрировал высокую противорвотную активность палоносетрона, в большинстве случаев превосходящую эффективность антиэметиков предыдущего поколения [22–25]. В указанных исследованиях изучались две дозы палоносетрона: 0,25 мг и 0,75 мг. Между ними не было получено значимых различий либо имелось преимущество дозы 0,25 мг, которая в итоге и стала стандартной.

Результаты отдельных клинических исследований были подтверждены в нескольких метаанализах. Так, Botrel et al. [26] проанализировали 5 КИ, в которые было включено 2 057 пациентов, получавших умеренно- или высокоэметогенную химиотерапию. При применении палоносетрона реже наблюдалась острая тошнота (отношение рисков (ОР) 0,86, p = 0,007) и отсроченная тошнота (ОР 0,82, p < 0,00001), а также острая рвота (ОР 0,76, p = 0,0002) и отсроченная рвота (ОР 0,76, p < 0,00001). Пациенты, получавшие палоносетрон, испытывали меньше эпизодов тошноты и рвоты по сравнению с пациентами,

Таблица 1. Клинические исследования III фазы по сравнению палоносетрона с антагонистами 5-НТ3-рецепторов первого поколения

Table 1. Phase III clinical trials comparing palonosetron with first-generation 5-HT3 receptor antagonists

Клиническое исследование	Режим ХТ	Кол-во пациентов	Острая тошнота/рвота	Отсроченная тошнота/рвота	Общий ответ
R. Gralla et al. (Palo vs Onda) [22]	Cph 63%, Dox 48%, Cis 18%	570	81,0% vs 68,6% (p = 0,0085)	74,1% vs 55,1% (p < 0,001)	69,3% vs 50,3% (p < 0,001)
P. Eisenberg et al. (Palo vs Dola) [23]	AC 63,5%, Carb 15,9%	592	63% vs 52,9% (p = 0,049)	54% vs 38,7% (p = 0,004)	46,0% vs 34,0% (p = 0,021)
M.S. Aapro et al. (Palo vs Onda) [24]	Cis 82,5%	667	59,2% vs 57% (p = 0,701)	45,3% vs 38,9% (p = 0,18)	40,8% vs 33,0% (p = 0,095)
M. Saito et al. (Palo vs Grani) [25]	AC, Cis	1143	75,3% vs 73,3%	56,8% vs 44,5% (p < 0,0001)	

Примечание: Palo – палоносетрон, Onda – ондансетрон, Dola – доласетрон, Grani – гранисетрон, Cph – циклофосфамид, Cis – цисплатин, AC – доксорубицин + циклофосфамид, Carb – карбоплатин.

принимавшими антиэметики предыдущего поколения, независимо от применения глюкокортикоидов. Между группами сравнения не было различий в частоте нежелательных явлений.

Два других метаанализа (L. Schwartzberg et al. [27] и G.R. Morrow et al. [28]) включали одни и те же исследования и, соответственно, пришли к одинаковым результатам: палоносетрон превосходил антиэметики первого поколения по показателям полного контроля отсроченной тошноты/рвоты (52% vs 42%, p < 0,0001) и общего полного контроля тошноты/рвоты (46% vs 37%, p < 0,0001), но не по показателю полного контроля при острой фазе (66% vs 63%, p = 0,137). Наибольшие различия в эффективности между палоносетроном и другими антагонистами 5-НТ3-рецепторов наблюдались при умеренноэметогенной химиотерапии на второй день терапии (63,2% vs 50,3%) и на третий день (70,9% vs 54,3%), а при высокоэметогенной терапии – с 3-го по 5-й день.

Сравнение внутривенного и перорального путей введения палоносетрона было выполнено в исследовании R. Boccia et al. [29] при умеренноэметогенной ХТ и в исследовании M. Karthaus et al. [30] при высокоэметогенной терапии. Изучались пероральные дозы 0,25, 0,5 и 0,75 мг в сравнении с внутривенным введением 0,25 мг. Оба исследования продемонстрировали *non-inferiority* перорального приема 0,5 мг палоносетрона по сравнению с внутривенным введением.

Следующим шагом в развитии антиэметической терапии стала разработка и внедрение в практику антагонистов нейрокининовых рецепторов. Первым препаратом из этой группы был апрепитант и его предлекарство фосапрепитант. В одном из ранних клинических исследований [31] сравнивались три комбинации: 1) фосапрепитант плюс дексаметазон с последующим пероральным приемом апрепитанта, 2) та же комбинация с последующим приемом плацебо и 3) ондансетрон плюс дексаметазон. Было показано, что терапия ондансетроном и дексаметазоном превосходит комбинацию фосапрепитанта с дексаметазоном (± апрепитант) по контролю острой рвоты: 83% против 44% и 36% (p < 0,001). Однако в период со второго по пятый день ситуация была обратной: лишь 38% пациентов в группе ондансетрона не испытывали рвоты по сравнению с 59% и 46% (p < 0,05) в группе фосапрепитанта (± апрепитант). Этот результат свидетельствовал о том, что антагонисты NK-1-рецепторов более эффективны, чем ондансетрон, для контроля отсроченной рвоты. Также был сделан вывод о рациональности комбинации 5-НТ3- и NK-1-антагонистов.

На этом основании были проведены два клинических исследования [32, 33], в которых изучалось добавление апрепитанта к стандартной комбинации ондансетрона и дексаметазона. В обоих исследованиях были получены схожие результаты: добавление апрепитанта увеличивало частоту полного контроля тошноты/рвоты с 43,3–52,3% до 62,7–72,7% (p < 0,001). Результаты этих исследований послужили основанием для получения апрепитантом регистрации FDA. Последующий крупный метаанализ [34], в который было включено семнадцать исследований (8 740 пациентов), в целом подтвердил высокую эффективность NK-1-блокады: добавление в схему противорвотной терапии антагониста NK-1-рецепторов увеличило частоту полного ответа с 54 до 72% (ОР 0,51, 95% ДИ 0,46–0,57, p < 0,001). При этом улучшение результатов наблюдалось как при острой фазе, так и при отсроченной тошноте/рвоте. По частоте побочных эффектов группа антагонистов NK-1-рецепторов достоверно не отличалась от контрольной группы за исключением частоты тяжелых инфекций: здесь наблюдалось увеличение с 2 до 6% (ОР 3,10; 95% ДИ 1,69–5,67, p < 0,001).

Дальнейшие разработки в этом направлении привели к созданию NK-1-антагониста нового поколения – нетупитанта. С фармакодинамической точки зрения нетупитант отличается более длительным периодом полувыведения (96 ч по сравнению с 9–13 ч у апрепитанта) и высокой аффинностью к NK-1-рецепторам; через 6 ч после однократного приема 300 мг препарата более 90% рецепторов в различных отделах ЦНС остаются заблокированными нетупитантом[3].

[3] European Medicines Agency. Akynzeo: summary of product characteristics. 2021. Available at: https://www.ema.europa.eu.

● ***Таблица 2.*** Эффективность пероральной комбинации «нетупитант 300 мг + палоносетрон 0,5 мг» в сравнении с терапией палоносетроном 0,5 мг

● ***Table 2.*** Efficacy of an oral combination of netupitant 300 mg + palonosetron 0.5 mg compared with palonosetron 0.5 mg

Клиническое исследование	Режим ХТ	Кол-во пациентов	Острая тошнота/рвота	Отсроченная тошнота/рвота	Общий ответ
P.J. Hesketh et al. [35]	Цисплатин ⩾ 50 мг/м^2	694	98,5% vs 89,7% (p ⩽ 0,01)	90,4 vs 80,1 (p ⩽ 0,05)	86,9 vs 76,5 (p ⩽ 0,01)
M. Aapro et al. [36]	Доксорубицин/эпирубицин + циклофосфамид	1455	88,4 vs 85,0 (p ⩽ 0,05)	76,9 vs 69,5 (p ⩽ 0,001)	74,3 vs 66,6 (p ⩽ 0,001)

● ***Таблица 3.*** Эффективность пероральной комбинации «нетупитант 300 мг + палоносетрон 0,5 мг» в сравнении с режимами на основе апрепитанта

● ***Table 3.*** Efficacy of an oral combination of netupitant 300 mg + palonosetron 0.5 mg compared with aprepitant-based regimens

Клиническое исследование	Режим ХТ	Кол-во пациентов	Острая тошнота/рвота	Отсроченная тошнота/рвота	Общий ответ
R.J. Gralla et al. [37] (NEPA vs Apr + Palo)	76% – Carb/Oxa 24% – Cis	413	92,9% vs 94,2%	83,2 vs 77,7	80,6 vs 75,7
L. Zhang et al. [38] (NEPA vs Apr + Gran)	Цисплатин	834	84,5 vs 87,0	77,9 vs 74,3	73,8 vs 72,4

Примечание: NEPA – нетупитант + палоносетрон, Apr – апрепитант, Palo – палоносетрон, Gran – гранисетрон, Cis – цисплатин, Carb – карбоплатин, Oxa – оксалиплатин.

Наиболее оптимальной является комбинация нетупитанта с палоносетроном, т. к. оба препарата имеют длительные периоды полувыведения, что обеспечивает длительный и стойкий антиэметический эффект даже после однократного приема. Немаловажным является и удобство перорального применения комбинированного препарата.

В 2014 г. P.J. Hesketh et al. [35] представили результаты многоцентрового, рандомизированного двойного слепого исследования II фазы по подбору оптимальных доз препаратов для указанной комбинации. В исследование были включены 694 пациента с верифицированным диагнозом с функциональным статусом по шкале Карновского более 70%, получающих химиотерапию цисплатином в монотерапии или в комбинации. Пациенты были разделены на пять групп: три исследуемых, в которых назначался палоносетрон в дозе 0,5 мг внутрь в комбинации с нетупитантом внутрь в дозе 100 мг (группа 1), 200 мг (группа 2), 300 мг (группа 3) и две группы сравнения: палоносетрон 0,5 мг внутрь (группа 4) и комбинация апрепитанта внутрь с ондансетроном 32 мг внутривенно. Все пациенты получали дексаметазон 12 мг в сутки перорально с 1-го по 4-й день. По результатам исследования была определена оптимальная доза нетупитанта для комбинированного препарата – 300 мг. Среди пациентов, получавших 300 мг нетупитанта в комбинации с 0,5 мг палоносетрона, частота полного контроля тошноты и рвоты достигла 89,6% по сравнению с 76,5% на монотерапии палоносетроном (p = 0,004). Различия в пользу комбинации наблюдались как в острой фазе, так и в отсроченной. Частота нежелательных явлений была одинаковой: 49,3% на палоносетроне и 50,0% при использовании комбинации.

Фиксированная комбинация палоносетрона 0,5 мг и нетупитанта 300 мг (NEPA) была отобрана для проведения исследования III фазы [37], в котором она сравнивалась с палоносетроном у пациентов (98% – женщины, 97% – рак молочной железы, все пациенты дополнительно получали дексаметазон 12 мг в 1 сутки вместе с NEPA или дексаметазон 20 мг в 1 сутки вместе с палоносетроном), получавших лечение по протоколу AC (доксорубицин/эпирубицин + циклофосфамид). Результаты этого исследования в целом аналогичны результатам предыдущего исследования II фазы. Данные по обоим исследованиям представлены в *табл. 2*.

Следующие клинические исследования III фазы [38, 39] были предприняты с целью сравнения NEPA с другой антиэметичекой комбинацией: апрепитант + палоносетрон или гранисетрон (*табл. 3*).

Исследование R.J. Gralla et al. [37] изначально планировалось для изучения безопасности лечения, поэтому полноценный статистический анализ по эффективности не был представлен. Тем не менее, очевидно, что комбинация NEPA как минимум не уступает по эффективности комбинации апрепитанта и палоносетрона, а при отсроченной тошноте/рвоте на 5% превосходит ее. По частоте общего ответа NEPA продемонстрировала 5–6%-ное преимущество на всех циклах терапии с первого по шестой.

Исследование L. Zhang et al. [38], спроектированное по дизайну *non-inferiority*, достигло своей конечной точки с частотой полного ответа 73,8% у NEPA и 72,4% – у комбинации апрепитанта и гранисетрона. При этом количество пациентов с неполным ответом на терапию (т. е. у которых имелись эпизоды тошноты/рвоты и/или понадобилось дополнительное лечение) уменьшилось в группе NEPA с 16% в первый день до 8% к пятому дню, в то время как в группе сравнения стабильно сохранялось на уровне 13–15%. К пятому дню различия между группами по этому показателю достигли статистической значимости в пользу NEPA: 8% против 13,9% (p = 0,0063).

Проведенный в 2021 г. объединенный анализ [39] трех клинических исследований [35, 37, 38], в которых пациенты получали высокоэметогенную химиотерапию цисплатином, лишний раз подтвердил превосходство однократного приема комбинации нетупитанта и палоносетрона над трехдневными режимами, в основе которых лежит апрепитант. Частота полного противорвотного эффекта для NEPA и апрепитанта была соответственно 88,4% и 89,2% в острой фазе, 81,8% и 76,9% ($p < 0,05$) – в отсроченной фазе, а в целом 78,4% против 75%. Таким образом, однократный пероральный прием NEPA более эффективен трехдневных режимов на основе апрепитанта в плане предотвращения отсроченной химиоиндуцированной тошноты и рвоты.

Помимо эффективности и безопасности, имеет значение и экономический аспект использования современных препаратов. Несколько фармакоэкономических исследований было выполнено в США, Германии, Греции, Италии, Мексике и Сингапуре [40]. В них сравнивалось применение комбинации нетупитанта/палоносетрона с другими комбинациями NK-1- и 5-HT3-антагонистов. В целом применение NEPA оказалось более экономически целесообразным по сравнению с альтернативными вариантами прежде всего за счет снижения затрат на коррекцию осложнений, вызванных неконтролируемой рвотой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Противоопухолевая лекарственная терапия сопряжена с большим количеством нежелательных явлений, среди которых одним из наиболее тягостных является тошнота и рвота. Плохо купируемая тошнота/рвота может значительно ухудшать качество жизни пациентов и, в свою очередь, приводить к другим нежелательным явлениям со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, а в тяжелых случаях – и со стороны других систем организма. Иногда тяжелая рвота может стать причиной прекращения потенциально эффективного лечения. Несколько фармакологических групп препаратов успешно применяются для профилактики химиоиндуцированной тошноты и рвоты. В последнее десятилетие активно используется фиксированная пероральная комбинация антагониста нейрокининовых рецепторов нетупитанта и антагониста серотониновых рецепторов палоносетрона. Она показала преимущества как перед монотерапией 5-HT3-антагонистами, так и перед комбинациями других препаратов из этих фармакологических групп, прежде всего при профилактике отсроченной тошноты.

Поступила / Received 06.11.2023
Поступила после рецензирования / Revised 21.03.2024
Принята в печать / Accepted 17.04.2024

Список литературы / References

1. Sommariva S, Pongiglione B, Tarricone R. Impact of chemotherapy-induced nausea and vomiting on health-related quality of life and resource utilization: a systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;99:13–36. https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2015.12.001.
2. Bloechl-Daum B, Deuson RR, Mavros P, Hansen M, Herrstedt J. Delayed nausea and vomiting continue to reduce patients' quality of life after highly and moderately emetogenic chemotherapy despite antiemetic treatment. *J Clin Oncol*. 2006;24(27):4472–4478. https://doi.org/10.1200/JCO.2006.05.6382.
3. Haiderali A, Menditto L, Good M, Teitelbaum A, Wegner J. Impact on daily functioning and indirect/direct costs associated with chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in a U.S. population. *Support Care Cancer*. 2011;19(6):843–851. https://doi.org/10.1007/s00520-010-0915-9.
4. Aapro M, Jordan K, Feyer P. Pathophysiology and classification of chemotherapy-induced nausea and vomiting. In: Aapro M, Jordan K, Feyer P (eds.). *Prevention of Nausea and Vomiting in Cancer Patients*. London, UK: Springer Healthcare, Ltd; 2015.
5. Hesketh PJ, Aapro M, Street JC, Carides AD. Evaluation of risk factors predictive of nausea and vomiting with current standard-of-care antiemetic treatment: analysis of two phase III trials of aprepitant in patients receiving cisplatin-based chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2010;18(9):1171–1177. https://doi.org/10.1007/s00520-009-0737-9.
6. Molassiotis A, Aapro M, Dicato M, Gascon P, Novoa SA, Isambert N et al. Evaluation of risk factors predicting chemotherapy-related nausea and vomiting: results from a European prospective observational study. *J Pain Symptom Manage*. 2014;47(5):839–848. https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2013.06.012.
7. Владимирова ЛЮ, Гладков ОА, Королева ИА, Румянцев АА, Семиглазова ТЮ, Трякин АА и др. Тошнота и рвота. *Злокачественные опухоли*. 2023;13(3s2-2):29–43. https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-29-43.
Vladimirova LYu, Gladkov OA, Koroleva IA, Rumyantsev AA, Semiglazova TYu, Tryakin AA et al. Nausea and vomiting. *Malignant Tumours*. 2023;13(3s2-2):29–43. (In Russ.) https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-29-43.
8. Adel N. Overview of chemotherapy-induced nausea and vomiting and evidence-based therapies. *Am J Manag Care*. 2017;(14):259–265. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28978206.
9. Janelsins MC, Tejani MA, Kamen C, Peoples AR, Mustian KM, Morrow GR. Current pharmacotherapy for chemotherapy-induced nausea and vomiting in cancer patients. *Expert Opin Pharmacother*. 2013;14(6):757–766. https://doi.org/10.1517/14656566.2013.776541.
10. Hesketh PJ, Van Belle S, Aapro M, Tattersall FD, Naylor RJ, Hargreaves R et al. Differential involvement of neurotransmitters through the time course of cisplatin-induced emesis as revealed by therapy with specific receptor antagonists. *Eur J Cancer*. 2003;39(8):1074–1080. https://doi.org/10.1016/s0959-8049(02)00674-3.
11. De Mulder PH, Seynaeve C, Vermorken JB, van Liessum PA, Mols-Jevdevic S, Allman EL et al. Ondansetron compared with high-dose metoclopramide in prophylaxis of acute and delayed cisplatin-induced nausea and vomiting. A multicenter, randomized, double-blind, crossover study. *Ann Intern Med*. 1990;113(11):834–840. https://doi.org/10.7326/0003-4819-113-11-834.
12. Marty M, Pouillart P, Scholl S, Droz JP, Azab M, Brion N et al. Comparison of the 5-hydroxytryptamine3 (serotonin) antagonist ondansetron (GR 38032F) with high-dose metoclopramide in the control of cisplatin-induced emesis. *N Engl J Med*. 1990;322(12):816–821. https://doi.org/10.1056/NEJM199003223221205.
13. Rusthoven J, Obrien B, Rocchi A. Ondansetron versus metoclopramide in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting – a metaanalysis. *Int J Oncol*. 1992;1(4):443–450. https://doi.org/10.3892/ijo.1.4.443.
14. Jordan K, Hinke A, Grothey A, Voigt W, Arnold D, Wolf HH, Schmoll HJ. A meta-analysis comparing the efficacy of four 5-HT3-receptor antagonists for acute chemotherapy-induced emesis. *Support Care Cancer*. 2007;15(9):1023–1033. https://doi.org/10.1007/s00520-006-0186-7.
15. Billio A, Morello E, Clarke MJ. Serotonin receptor antagonists for highly emetogenic chemotherapy in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(1):CD006272. https://doi.org/10.1002/14651858.CD006272.pub2.
16. Hesketh PJ. Comparative review of 5-HT3 receptor antagonists in the treatment of acute chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer Invest*. 2000;18(2):163–173. https://doi.org/10.3109/07357900009038248.
17. Hickok JT, Roscoe JA, Morrow GR, King DK, Atkins JN, Fitch TR. Nausea and emesis remain significant problems of chemotherapy despite prophylaxis with 5-hydroxytryptamine-3 antiemetics: a University of Rochester James P. Wilmot Cancer Center Community Clinical Oncology Program Study of 360 cancer patients treated in the community. *Cancer*. 2003;97(11):2880–2886. https://doi.org/10.1002/cncr.11408.
18. Rojas C, Stathis M, Thomas AG, Massuda EB, Alt J, Zhang J et al. Palonosetron exhibits unique molecular interactions with the 5-HT3 receptor. *Anesth Analg*. 2008;107(2):469–478. https://doi.org/10.1213/ane.0b013e318172fa74.
19. Stoltz R, Cyong JC, Shah A, Parisi S. Pharmacokinetic and safety evaluation of palonosetron, a 5-hydroxytryptamine-3 receptor antagonist, in U.S. and Japanese healthy subjects. *J Clin Pharmacol*. 2004;44(5):520–531. https://doi.org/10.1177/0091270004264641.
20. Rojas C, Li Y, Zhang J, Stathis M, Alt J, Thomas AG et al. The antiemetic 5-HT3 receptor antagonist Palonosetron inhibits substance P-mediated responses in vitro and in vivo. *J Pharmacol Exp Ther*. 2010;335(2):362–368. https://doi.org/10.1124/jpet.110.166181.

21. Morganroth J, Parisi S, Moresino C, Torn M, Cullen MT. High dose palonosetron does not alter ECG parameters including QTc interval in healthy subjects: results of a dose-response, double blind, randomized, parallel El4 study of palonosetron vs. moxifoxacin or placebo. *Eur J Cancer*. 2007;5:158–159.
22. Gralla R, Lichinitser M, Van Der Vegt S, Sleeboom H, Mezger J, Peschel C et al. Palonosetron improves prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy: results of a double-blind randomized phase III trial comparing single doses of palonosetron with ondansetron. *Ann Oncol*. 2003;14(10):1570–1577. https://doi.org/10.1093/annonc/mdg417.
23. Eisenberg P, Figueroa-Vadillo J, Zamora R, Charu V, Hajdenberg J, Cartmell A et al. Improved prevention of moderately emetogenic chemotherapy-induced nausea and vomiting with palonosetron, a pharmacologically novel 5-HT3 receptor antagonist: results of a phase III, single-dose trial versus dolasetron. *Cancer*. 2003;98(11):2473–2482. https://doi.org/10.1002/cncr.11817.
24. Aapro MS, Grunberg SM, Manikhas GM, Olivares G, Suarez T, Tjulandin SA et al. A phase III, double-blind, randomized trial of palonosetron compared with ondansetron in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol*. 2006;17(9):1441–1449. https://doi.org/10.1093/annonc/mdl137.
25. Saito M, Aogi K, Sekine I, Yoshizawa H, Yanagita Y, Sakai H et al. Palonosetron plus dexamethasone versus granisetron plus dexamethasone for prevention of nausea and vomiting during chemotherapy: a double-blind, double-dummy, randomised, comparative phase III trial. *Lancet Oncol*. 2009;10(2):115–124. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70313-9.
26. Botrel TE, Clark OA, Clark L, Paladini L, Faleiros E, Pegoretti B. Efficacy of palonosetron (PAL) compared to other serotonin inhibitors (5-HT3R) in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients receiving moderately or highly emetogenic (MoHE) treatment: systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer*. 2011;19(6):823–832. https://doi.org/10.1007/s00520-010-0908-8.
27. Schwartzberg L, Barbour SY, Morrow GR, Ballinari G, Thorn MD, Cox D. Pooled analysis of phase III clinical studies of palonosetron versus ondansetron, dolasetron, and granisetron in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV). *Support Care Cancer*. 2014;22(2):469–477. https://doi.org/10.1007/s00520-013-1999-9.
28. Morrow GR, Schwartzberg L, Barbour SY, Ballinari G, Thorn MD, Cox D. Palonosetron versus older 5-HT3 receptor antagonists for nausea prevention in patients receiving chemotherapy: a multistudy analysis. *J Community Support Oncol*. 2014;12(7):250–258. https://doi.org/10.12788/jcso.0058.
29. Boccia R, Grunberg S, Franco-Gonzales E, Rubenstein E, Voisin D. Efficacy of oral palonosetron compared to intravenous palonosetron for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with moderately emetogenic chemotherapy: a phase 3 trial. *Support Care Cancer*. 2013;21(5):1453–1460. https://doi.org/10.1007/s00520-012-1691-5.
30. Karthaus M, Tibor C, Lorusso V, Singh-Arora R, Filippov A, Rizzi G et al. Efficacy and safety of oral palonosetron compared with IV palonosetron administered with dexamethasone for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients with solid tumors receiving cisplatin-based highly emetogenic chemotherapy (HEC). *Support Care Cancer*. 2015;23(10):2917–2923. https://doi.org/10.1007/s00520-015-2657-1.
31. Van Belle S, Lichinitser MR, Navari RM, Garin AM, Decramer ML, Riviere A et al. Prevention of cisplatin-induced acute and delayed emesis by the selective neurokinin-1 antagonists, L-758,298 and MK-869. *Cancer*. 2002;94(11):3032–3041. https://doi.org/10.1002/cncr.10516.
32. Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ, Warr DG, Roila F, de Wit R et al. The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin – the Aprepitant Protocol 052 Study Group. *J Clin Oncol*. 2003;21(22):4112–4119. https://doi.org/10.1200/JCO.2003.01.095.
33. Poli-Bigelli S, Rodrigues-Pereira J, Carides AD, Julie Ma G, Eldridge K, Hipple A et al. Addition of the neurokinin 1 receptor antagonist aprepitant to standard antiemetic therapy improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Latin America. *Cancer*. 2003;97(12):3090–3098. https://doi.org/10.1002/cncr.11433.
34. dos Santos LV, Souza FH, Brunetto AT, Sasse AD, da Silveira Nogueira Lima JP. Neurokinin-1 receptor antagonists for chemotherapy-induced nausea and vomiting: a systematic review. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104(17):1280–1292. https://doi.org/10.1093/jnci/djs335.
35. Hesketh PJ, Rossi G, Rizzi G, Palmas M, Alyasova A, Bondarenko I et al. Efficacy and safety of NEPA, an oral combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy: a randomized dose-ranging pivotal study. *Ann Oncol*. 2014;25(7):1340–1346. https://doi.org/10.1093/annonc/mdu110.
36. Aapro M, Rugo H, Rossi G, Rizzi G, Borroni ME, Bondarenko I et al. A randomized phase III study evaluating the efficacy and safety of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol*. 2014;25(7):1328–1333. https://doi.org/10.1093/annonc/mdu101.
37. Gralla RJ, Bosnjak SM, Hontsa A, Balser C, Rizzi G, Rossi G et al. A phase III study evaluating the safety and efficacy of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting over repeated cycles of chemotherapy. *Ann Oncol*. 2014;25(7):1333–1339. https://doi.org/10.1093/annonc/mdu096.
38. Zhang L, Lu S, Feng J, Dechaphunkul A, Chang J, Wang D et al. A randomized phase III study evaluating the efficacy of single-dose NEPA, a fixed antiemetic combination of netupitant and palonosetron, versus an aprepitant regimen for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients receiving highly emetogenic chemotherapy (HEC). *Ann Oncol*. 2018;29(2):452–458. https://doi.org/10.1093/annonc/mdx698.
39. Navari RM, Binder G, Bonizzoni E, Clark-Snow R, Olivari S, Roeland EJ. Single-dose netupitant/palonosetron versus 3-day aprepitant for preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting: a pooled analysis. *Future Oncol*. 2021;17(23):3027–3035. https://doi.org/10.2217/fon-2021-0023.
40. Shirley M. Netupitant/Palonosetron: A Review in Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *Drugs*. 2021;81(11):1331–1342. https://doi.org/10.1007/s40265-021-01558-2.

Информация об авторе:

Когония Лали Михайловна, д.м.н., профессор, профессор кафедры онкологии и торакальной хирургии факультета усовершенствования врачей, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1; lali51@yandex.ru

Information about the author:

Lali M. Kogoniya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Oncology and Thoracic Surgery of the Faculty of Advanced Medical Education, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; lali51@yandex.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-257

Клинический случай / Clinical case

Роль Г-КСФ в профилактике цитостатик-ассоциированных нежелательных явлений при противоопухолевой лекарственной терапии

К.В. Меньшиков[1,2], А.Ф. Насретдинов[1], Н.И. Султанбаева[1], О.Н. Липатов[2], Ш.И. Мусин[1], И.А. Меньшикова[2], А.А. Волков[3], Ш.Н. Галимов[2], А.В. Султанбаев[1,2]✉, rkodrb@yandex.ru

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

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

[3] ООО «Центр ПЭТ-Технолоджи»; 450054, Россия, Уфа, ул. Рихарда Зорге, д. 58, корп. 2

Резюме

В середине прошлого столетия открытие ряда цитотоксических агентов было невероятным достижением в лечении злокачественных опухолей. Однако их применение было лимитировано нежелательными явлениями, в первую очередь развитием миелосупрессии. Возникновение нейтропении ассоциировалось с частыми и крайне опасными явлениями, которые не только не позволяли своевременно начать новый цикл терапии, но и увеличивали риски возникновения инфекционных осложнений. В разные годы предпринимались различные попытки разработать оптимальную тактику ведения пациентов, получающих цитотоксическую терапию, включая антибиотикотерапию, применение неспецифических модуляторов миелопоэза и даже гемотрансфузий. В 1983 г. появился первый стимулятор созревания предшественников гранулоцитов филграстим. С 1984 по 1986 г. была проведена большая работа по молекулярному очищению и клонированию препарата, что в итоге позволило в 1991 г. агентству Министерства здравоохранения и социальных служб (FDA) США одобрить препарат для клинического применения у онкологических больных. Первоначально гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (далее – Г-КСФ) выступал в качестве дополнения к лечению фебрильных нейтропений, вызванных цитостатической терапией, благодаря чему использование филграстима привело к снижению числа инфекций и госпитализаций пациентов со злокачественными новообразованиями. При этом применение первого агента Г-КСФ сделало возможным проведение полнодозной и высокодозной химиотерапии. Со временем на фармацевтический рынок пришли новые биоаналоги, которые также позволили врачебному сообществу пересмотреть подходы к применению интенсифицированных дозоуплотненных режимов химиотерапии, снизить частоту встречаемости нежелательных явлений и сформировать подход к профилактике фебрильной нейтропении. В статье приведено клиническое наблюдение применения филграстима в неоадъювантной терапии раннего рака молочной железы. Препарат не только позволил справиться с развитием впервые выявленной фебрильной нейтропении, но и в ходе продолжения терапии предотвратил развитие нежелательных явлений. Своевременное назначение Г-КСФ позволило завершить лечение с полным патоморфологическим ответом, предоставляя пациенту лучшие прогнозы по выживаемости.

Ключевые слова: нейтропения, Г-КСФ, химиотерапия, фебрильная нейтропения, дозоуплотненный режим (Dose-dense), профилактика нейтропении

Для цитирования: Меньшиков КВ, Насретдинов АФ, Султанбаева НИ, Липатов ОН, Мусин ШИ, Меньшикова ИА, Волков АА, Галимов ШН, Султанбаев АВ. Роль Г-КСФ в профилактике цитостатик-ассоциированных нежелательных явлений при противоопухолевой лекарственной терапии. *Медицинский совет*. 2024;18(10):124–130. https://doi.org/10.21518/ms2024-257.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The role of G-CSF in the prevention of cytostatic-associated adverse events during antitumor drug therapy

Konstantin V. Menshikov[1,2], Ainur F. Nasretdinov[1], Nadezda I. Sultanbaeva[1], Oleg N. Lipatov[2], Shamil I. Musin[1], Irina A. Menshikova[2], Alexander A. Volkov[3], Shamil N. Galimov[2], Alexander V. Sultanbaev[1,2]✉, rkodrb@yandex.ru

[1] Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia

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

[3] LLC "PET Technology Center"; 58, Bldg. 2, Richard Sorge St., Ufa, 450054, Russia

Abstract

In the middle of the last century, the discovery of a number of cytotoxic agents was an incredible achievement in the treatment of malignant tumors. However, their use was limited by adverse events, primarily the development of myelosuppression. The occurrence of neutropenia is associated with frequent and extremely dangerous events that do not allow timely initiation of a new cycle of therapy and increases risk of infectious complications. Over the years, many attempts have been made to develop optimal management tactics for patients receiving cytotoxic therapy, including antibiotic therapy, the use of nonspecific myelopoiesis modulators, and even blood transfusions. With the advent of granulocyte precursor maturation stimulators

© Меньшиков КВ, Насретдинов АФ, Султанбаева НИ, Липатов ОН, Мусин ШИ, Меньшикова ИА, Волков АА и др., 2024

in 1983, the situation has improved greatly. Filgrastim and its bioanalogues, registered later, made it possible to reconsider approaches to the use of intensified chemotherapy regimens. It has become possible to control the incidence of neutropenia using only subcutaneous forms of granulocyte colony-stimulating factors (GCSF). The article presents a clinical observation of the use of filgrastim in neoadjuvant therapy of early breast cancer. Filgrastim not only helped to cope with the development of newly diagnosed febrile neutropenia, but during continued treatment it prevented the development of adverse events. The administration of GCSF allowed timely completion of treatment with a complete pathological response, providing the patient with better survival prognosis.

Keywords: neutropenia, G-CSF, chemotherapy, febrile neutropenia, dose-dense regimen, prevention of neutropenia

For citation: Menshikov KV, Nasretdinov AF, Sultanbaeva NI, Lipatov ON, Musin ShI, Menshikova IA, Volkov AA, Galimov ShN, Sultanbaev AV. The role of G-CSF in the prevention of cytostatic-associated adverse events during antitumor drug therapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(10):124–130. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-257.

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

ВВЕДЕНИЕ

Цитотоксическая химиотерапия, несмотря на все многообразие современных таргетных препаратов, продолжает оставаться основным компонентом лечения местнораспространенного рака молочной железы (РМЖ). Свою актуальность продолжает сохранять проблема, связанная с нежелательными явлениями (далее – НЯ), которые развиваются на фоне применения цитотоксической терапии. Самые частые из них – снижение показателей нейтрофилов в периферической крови [1]. До 80-х годов при развитии фебрильной нейтропении (ФН) применялись только антибиотикотерапия и возможные корректоры миелопоэза [2–5]. При этом для пациентов с ФН отсутствие возможностей терапии приводило к повторным госпитализациям и рецидивирующим, а иногда и смертельным инфекционным осложнениям [6–8]. Развитие нейтропении, индуцированной химиотерапией, часто требовало отсрочки и снижения дозы препаратов в последующих курсах химиотерапии, а также влияло на онкологические результаты [9–11]. Актуальным стоял вопрос профилактики нейтропении и ее осложнений. В 1967 г. впервые были опубликованы данные о наличии факторов, регулирующих рост, созревание и дифференцировку лейкоцитов [12]. А уже в 1980 г. было выделено вещество, названное ГМ-ФД (гранулоцитарно-макрофагальный фактор дифференцировки), которое в эксперименте приводило к созреванию гранулоцитов и макрофагов в культуре миеломоноцитарных клеток [13]. В 1983 г. синтезирован Г-КСФ (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор) и ГМ-КСФ (гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор), а с 1986 г. началась эра рекомбинантного Г-КСФ [14–16].

В 1991 г. в США был впервые одобрен оригинальный рекомбинантный Г-КСФ человеческий группы «филграстим», остающийся популярным по настоящее время [17]. Основным механизмом действия Г-КСФ является стимулирование роста и дифференцировки миелоидных предшественников, усиление активности взрослых нейтрофилов [18]. Филграстим снижает частоту инфицирования, продолжительность лечения антибиотиками, а также уменьшает длительность госпитализации пациентов со злокачественными опухолями. Исследования, приведшие к одобрению, показали, что введение филграстима снижает частоту ФН (относительный риск 0,63, 95% ДИ 0,53–0,75), частоту продолжительности и тяжести нейтропении 3-й и 4-й степени (относительный риск 0,50, 95% ДИ 0,37–0,68) [19–21]. Применение Г-КСФ сделало возможным проведение полнодозной и высокодозной химиотерапии [22].

При современном подходе к химиотерапии роль филграстима остается крайне высокой. Развитие нейтропении и ее влияние на нарушение режима химиотерапии было исследовано для многих нозологий. Так, отмечено, что нарушение принципа дозоинтенсивности в терапии ранних стадий рака молочной железы имеет негативное влияние на 5-летнюю выживаемость в группе ER-HER2- (79,2% против 51,4%, p = 0,002) и в группе ER + HER2- (86,3% против 58,8%, p = 0,014), при этом самой частой причиной нарушений была нейтропения [9, 23–25].

В ретроспективном исследовании G.H. Lyman et al. пациенты с раком легкого, получающие Филграстим, демонстрировали общую выживаемость 14,1 мес. против 11,1 мес. в группе плацебо (ОР, 0,81; 95% ДИ 0,48–1,35; P = 0,412) [26]. В метаанализе плацебо-контролируемого исследования при применении Г-КСФ для первичной профилактики нейтропении риск смерти уменьшился на 23% [26]. Тем не менее данные не достигли статистической достоверности.

В одном из исследований 3-й фазы у пациентов, получающих BEP/EP (B-блеомицин, E-этопозид, P-цисплатин) по поводу герминогенных опухолей, применение Филграстима не улучшало данные общей выживаемости, однако позволило достичь большей дозоинтенсивности. Несмотря на высокую токсичность BEP/EP, результаты исследования не поддерживают рутинное применение филграстима в стандартных режимах BEP [27].

В клинической практике профилактика Г-КСФ полностью оправдана в группе пациентов, получающих химиотерапию, имеющих > 20% риска развития ФН [28]. Применение Г-КСФ в группе высокого риска потенциально влияет на исходы лечения пациентов. При этом особого внимания требует применение Г-КСФ у пациентов старшего возраста. Согласно критериям шкалы MASCC (Многонациональная ассоциация поддерживающей терапии при раке), возраст пациента (старше 60 лет) относится к факторам неблагоприятного прогноза [29]. Пациенты пожилого и старческого возраста, получающие своевременную

поддержку Г-КСФ, имеют более высокие шансы выполнения всех запланированных курсов химиотерапии [30, 31]. Режимы химиотерапии с высоким (>20%) риском развития ФН представлены в *табл. 1*.

Применение Г-КСФ для первичной профилактики ФН позволяет поддерживать проведение химиотерапии в полном объеме. Профилактику ФН необходимо проводить, если у пациента на фоне химиотерапии ранее наблюдался эпизод тяжелой нейтропении.

Режимы химиотерапии, приводящие к развитию ФН с вероятностью 10–20% при различных злокачественных новообразованиях, представлены в *табл. 2*.

В настоящее время Европейское общество медицинской онкологии (ESMO) и Национальная комплексная онкологическая сеть (NCCN) рекомендуют Филграстим для профилактики ФН в дозе 5 мкг/кг/сут через 24–72 ч после последнего курса химиотерапии до восстановления абсолютного количества нейтрофилов. ESMO также рекомендует использовать Филграстим на фоне химиотерапии для мобилизации стволовых клеток периферической крови в дозе 10 мкг/кг/сут в течение 7–10 дней или до нормализации показателей крови, в то же время рекомендации NCCN ограничивают длительность лечения до 4–5 дней или до восстановления показателей крови [21, 32]. Тем не менее между клиницистами из разных клиник все еще ведутся споры в отношении предпочтительного метода введения и оптимального времени введения Филграстима.

Со временем на фармацевтический рынок пришли новые биоаналоги, которые были одобрены регулирующими органами России, США и Европы, часто на основании данных о клинической безопасности и эффективности по одному показанию. При этом для получения одобрения по другим показаниям заявители полагались на экстраполяцию данных от оригинального Филграстима.

За последние 15 лет множество различных клинических исследований подтвердили сопоставимый профиль безопасности биоаналогов по сравнению с их референтными препаратами, а более низкая стоимость производства биосимиляров расширила доступ пациентов к лечению и сократила расходы на здравоохранение [21, 33–35].

Наиболее часто встречаемыми НЯ остаются: скелетно-мышечные боли, артралгия, тошнота, боль в груди, утомляемость, лихорадка, головокружение, кашель, одышка, сыпь, тромбоцитопения, повышение уровня ЛДГ, повышение уровня щелочной фосфатазы. При прекращении приема препарата Г-КСФ большинство данных НЯ самостоятельно разрешаются [19, 36, 37].

Таблица 1. Вид опухоли и режимы химиотерапии с высоким (>20%) риском развития фебрильной нейтропении [28]
Table 1. Tumour type and chemotherapy regimens with a high (>20%) risk of febrile neutropenia [28]

Вид опухоли	Режим химиотерапии
Рак молочной железы	Дозоуплотненные режимы AC (доксорубицин + циклофосфамид 1 раз в 2 нед.); P (паклитаксел 1 раз в 2 нед.); TCH (доцетаксел + карбоплатин + трастузумаб); TCHP (доцетаксел + карбоплатин + трастузумаб + пертузумаб)
Рак мочевого пузыря	M–VAC (метотрексат + винбластин + доксорубицин + цисплатин); Дозоуплотненные режимы M–VAC
Саркомы	Доксорубицин + дакарбазин ;VAI (винкристин + доксорубицин + ифосфамид + месна); Доксорубицин + цисплатин; IA (доксорубицин + ифосфамид + месна); IE-VAC (ифосфамид + месна + этопозид—винкристин + доксорубицин + циклофосфамид); GEMTAX (гемцитабин + доцетаксел)
Рак яичников	Топотекан 1,5 мг/м^2 (1–5-й дни)
Опухоли яичка	PEI (этопозид + ифосфамид + месна + цисплатин); TIP (паклитаксел + ифосфамид + месна + цисплатин); VEIP (винбластин + ифосфамид + месна + цисплатин)
Рак головы и шеи	DCF (доцетаксел + цисплатин + фторурацил)
Рак желудка	DCF (доцетаксел, фторурацил, цисплатин); DCF + трастузумаб

Таблица 2. Нозологии и режимы химиотерапии с вероятностью развития фебрильной нейтропении 10–20% [28]
Table 2. Nosologies and chemotherapy regimens with the probability of having febrile neutropenia in the range of 10% –20% [28]

Вид опухоли	Режим химиотерапии
Рак молочной железы	AC (доксорубицин + циклофосфамид 1 раз в 3 нед.); DC (доцетаксел + циклофосфамид); Доцетаксел
Рак шейки матки	Цисплатин + паклитаксел
Колоректальный рак	FOLFOXIRI (фторурацил + фолинат кальция + оксалиплатин + иринотекан)
Рак желудка	Иринотекан + цисплатин
Рак поджелудочной железы	FOLFIRINOX (фторурацил + фолинат кальция + иринотекан + оксалиплатин)
Немелкоклеточный рак легкого	Цисплатин + доцетаксел; цисплатин + винорелбин; цисплатин + этопозид; карбоплатин + паклитаксел
Мелкоклеточный рак легкого	Этопозид + карбоплатин
Рак предстательной железы	Кабазитаксел (25 мг/м^2)

В клинической практике есть необходимость в интенсификации цитостатической терапии. Согласно теории Нортона и Саймона, эффективность химиотерапии зависит не только от особенности фармакокинетики препаратов, но и от интервалов между их введением: снижение времени на восстановление популяции опухолевых клеток в результате уменьшения интервалов повышает вероятность эрадикации опухоли [38]. Dose-dense (дозоуплотненный) режим химиотерапии – это режим, при котором доза или частота введения препарата отличается от стандартного протокола. Как правило, интервалы между сеансами химиотерапии составляют 1, 2 или 3 нед. Интервалы выбираются в зависимости от локализации опухоли, используемых препаратов, состояния пациента. Уплотнение режима предполагает или увеличение вводимой однократно дозы, или уменьшение интервала между курсами. Доказано, что назначение дозоуплотненных антрациклиносодержащих режимов химиотерапии (каждые 2 нед. с поддержкой ГКСФ) по сравнению со стандартным режимом (каждые 3 нед.) достоверно улучшает безрецидивную и опухольспецифическую выживаемость больных раком молочной железы, а также является безопасным, т. к. не влияет на смертность от других причин [39, 40]. Результаты этого метаанализа были экстраполированы на стратегию НАХТ РМЖ, а дозоуплотненный режим по схеме АС раз в 2 нед. (ddAC) с последующим переходом на таксаносодержащую терапию стал широко применяться при раннем и местнораспространенном РМЖ [41].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка Г. 1986 г.р., больна с 2023 г., возраст манифестации составил 37 лет. Опухоль была выявлена самостоятельно в июле 2023 г., что и послужило поводом для обращения в медицинское учреждение. По месту жительства онкологом произведена тонкоигольная пункция опухолевидного образования, по результатам цитологического исследования подтвержден злокачественный процесс. Пациентка была направлена в Республиканский клинический онкологический диспансер (РКОД) г. Уфы. В условиях РКОД произведена трепанобиопсия опухоли под УЗ-навигацией. Диагноз верифицирован морфологически и по данным ИГХ определен трижды негативный рак молочной железы. Данные маммографии представлены на *рисунке*. По данным компьютерной томографии была зарегистрирована левосторонняя подмышечная лимфаденопатия. Под УЗ-навигацией произведена тонкоигольная биопсия лимфоузла, цитологически подтверждено метастатическое поражение.

Установлен диагноз «рак левой молочной железы ст. IIA $cT1_cN1M0$ гр. II». Согласно клиническим рекомендациям пациентке было показано проведение неоадъювантной терапии. Перед началом неоадъювантной лекарственной терапии выполнена разметка опухоли для возможности визуализации при последующем хирургическом лечении. Режим неоадъювантной химиотерапии выбран следующий: АС (доксорубицин 60 мг/м^2 в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м^2 в/в в 1-й день) 1 раз в 2 нед., 4 цикла → доцетаксел 75 мг/м^2 в/в с частотой 1 раз в 3 нед., 4 цикла.

Рисунок. Маммография: узловое образование левой молочной железы с кальцинатами

Figure. Mammography: a left breast nodular mass with calcifications

26.05.2023 г. проведен первый курс химиотерапии. После первого курса в течение 7 дней пациентка стала отмечать тошноту и рвоту, по критериям CTCAE v. 5.0 II ст., эпизод фебрильной нейтропении, пациентке потребовалась госпитализация в стационар для проведения симптоматической терапии. При госпитализации отмечались явления орального мукозита II ст. (умеренный болевой синдром, который не мешал пероральному приему пищи). Уровень нейтрофилов составлял 0,2 х 10^9/л, гипертермия до 39 °С на момент госпитализации. Также отмечалась анемия II ст., гемоглобин 94 г/л, тромбоцитопения II ст., уровень тромбоцитов 72 х 10^9/л. На фоне терапии филграстимом и антибиотикотерапии препаратами широкого спектра действия (цефепим по 2,0 г каждые 8 ч, внутривенно в течение 7 сут.) нежелательные явления разрешились на седьмые сутки. По поводу анемии II ст. пациентка получала парентеральные препараты железа (железа карбоксимальтозат). Гемотрансфузии не проводились. На момент завершения терапии уровень нейтрофилов составил 9,2 х 10^9/л, гемоглобин – 114 г/л, тромбоциты – 144 х 10^9/л. Таким образом, гематологическая токсичность разрешилась. Второй курс неоадъювантной химиотерапии продолжен с нарушением тайминга более 14 дней. В качестве профилактики ФН выбран препарат филграстим в дозе 30 млн МЕ подкожно со второго по четвертый день цикла.

В последующем пациентка получила полный курс неоадъювантной химиотерапии в режиме АС Dose-dense (дозоуплотненный). Эпизодов лейкопении и нейтропении

более I ст. не отмечалось. На контрольной маммографии после 4 курсов химиотерапии констатирован полный ответ. По данным контрольного КТ увеличенные подмышечные лимфоузлы отсутствуют.

В последующем проведен полный курс неоадъювантной химиотерапии – 4 курса доцетаксела в монорежиме. На фоне терапии доцетакселом также проводилась профилактика нейтропении препаратом филграстим в том же режиме, что и ранее.

19.11.2023 г. произведена подкожная радикальная мастэктомия слева с одномоментной маммопластикой большой грудной мышцы в комбинации с эндопротезом. В морфологическом заключении констатирован полный лечебный патоморфоз (pCR) карциномы молочной железы IV ст. по Лавниковой, RCB 0, что свидетельствует об эффективности проведенной неоадъювантной химиотерапии. В свою очередь, неоадъювантная химиотерапия проведена в полном объеме благодаря в т. ч. профилактике ФН.

ОБСУЖДЕНИЕ

Сегодня трудно представить лекарственную противоопухолевую терапию без применения Г-КСФ. Профилактика нейтропении и ее лечение – важная часть любого противоопухолевого лечения и Г-КСФ, похоже, единственная оптимальная опция воздействия на созревание белых кровяных телец. Эффективность Г-КСФ подтверждена неоднократно в различных исследованиях, на практике введение колониестимулирующих факторов зачастую сопровождается быстрым подъемом нейтрофилов, определяемых по анализу крови уже на следующие сутки. Следует отметить, что большинство исследований уделяют внимание именно профилактике нейтропении, тогда как длительное время в России показанием для назначения колониестимулирующих факторов служила только уже сформировавшаяся нейтропения тяжелой степени. Объяснением такому феномену, скорее всего, служила дефектура препарата на ранних этапах появления. Однако с развитием онкологических сообществ и повышением доступности препаратов сообщения о пользе профилактических режимов применения Г-КСФ привели к формированию четких инструкций для онкологов, которые сегодня отражены в клинических рекомендациях. Поэтому важным является изучение режимов химиотерапии, обладающих высокими рисками развития фебрильной нейтропении, – в случае применения указанных режимов всегда необходимо рассматривать применения Г-КСФ в качестве профилактики. Как показывает ряд исследований, это помогает преодолевать проблему с нарушением тайминга лечения и, как следствие, потери эффективности противоопухолевой терапии или развитие осложненных нейтропений. Клинический случай, представленный в статье, является примером стандартного лечения, когда применение Г-КСФ позволило избежать рецидивов тяжелой нейтропении и успешно завершить лечение. Перед началом химиотерапии пациентке не была проведена профилактика Г-КСФ. При этом интересно отметить, что чаще риск развития ФН при дозоуплотненных режимах должен повышаться после второго цикла, но в нашем случае ФН развилась после первого введения, несмотря на то, что риск развития данного осложнения, согласно клиническим рекомендациям, менее 20%. Поэтому последующее назначение филграстима обосновывалось не только дозоуплотненностью режима, но и вторичной профилактикой для пациента, уже перенесшего ФН на данной терапии. В представленном клиническом случае фебрильная нейтропения привела к госпитализации пациентки, но последующее профилактическое назначение Г-КСФ позволило полноценно взять под контроль развитие нейтропении, выполнить весь объем неоадъювантной химиотерапии и добиться полного лечебного патоморфоза опухоли. Резюмируя все вышесказанное, любой онкологический центр, занимающийся проведением химиотерапии, должен иметь в резерве колониестимулирующие факторы. В настоящее время существует достаточное количество биоаналогов, имеющих различную стоимость, что позволяет любому учреждению приобрести препарат на подходящих для себя условиях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Г-КСФ является неотъемлемой частью любого химиотерапевтического лечения. Препараты данной группы значительно уменьшают период и снижают частоту развития фебрильных нейтропений. С целью соблюдения dose-dense-режимов или режимов, имеющих высокий риск развития ФН, с профилактической целью рекомендовано применять препараты Г-КСФ. При развитии ФН Г-КСФ должны быть в составе комплексной терапии. Представителей колониестимулирующих факторов необходимо вносить во все клинические рекомендации для обеспечения эффективного и безопасного лечения.

Поступила / Received 04.05.2024
Поступила после рецензирования / Revised 30.05.2024
Принята в печать / Accepted 11.06.2024

Список литературы / References

1. Boccia R, Glaspy J, Crawford J, Aapro M. Chemotherapy-Induced Neutropenia and Febrile Neutropenia in the US: A Beast of Burden That Needs to Be Tamed? *Oncologist*. 2022;27(8):625–636. https://doi.org/10.1093/oncolo/oyac074.
2. Greco FA, Brereton HD. Effect of Lithium Carbonate on the Neutropenia Caused by Chemotherapy: A Preliminary Clinical Trial. *Oncology*. 1977;34(4):153–155. https://doi.org/10.1159/000225211.
3. Grüneberg RN, Theile DE. Chemotherapy in drug-induced leucopenia. *Br Med J*. 1969;2(5655):514. https://doi.org/10.1136/bmj.2.5655.514-a.
4. Piccart M, Klastersky J, Meunier F, Lagast H, Van Laethem Y, Weerts D. Single-drug versus combination empirical therapy for gram-negative bacillary infections in febrile cancer patients with and without granulocytopenia. *Antimicrob Agents Chemothe*. 1984;26(6):870–875. https://doi.org/10.1128/AAC.26.6.870.
5. Brandt B. Nursing protocol for the patient with neutropenia. *Oncol Nurs Forum*. 1990;17(1):9–15. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2105483.
6. Weycker D, Li X, Edelsberg J, Barron R, Kartashov A, Xu H et al. Risk and Consequences of Chemotherapy-Induced Febrile Neutropenia in Patients With Metastatic Solid Tumors. *J Oncol Pract*. 2015;11(1):47–54. https://doi.org/10.1200/JOP.2014.001492.
7. Dale DC. Update on the management of neutropenia. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2006;4(3):187–189. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16728927.

8. Dale DC, Bonilla MA, Davis MW, Nakanishi AM, Hammond WP, Kurtzberg J et al. A randomized controlled phase III trial of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) for treatment of severe chronic neutropenia. *Blood*. 1993;81(10):2496–2502. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8490166.
9. Liutkauskiene S, Grizas S, Jureniene K, Suipyte J, Statnickaite A, Juozaityte E. Retrospective analysis of the impact of anthracycline dose reduction and chemotherapy delays on the outcomes of early breast cancer molecular subtypes. *BMC Cancer*. 2018;18(1):453. https://doi.org/10.1186/s12885-018-4365-y.
10. Chang J. Chemotherapy dose reduction and delay in clinical practice. *Eur J Cancer*. 2000;36(1):11–14. https://doi.org/10.1016/S0959-8049(99)00259-2.
11. Lyman GH, Dale DC, Crawford J. Incidence and Predictors of Low Dose-Intensity in Adjuvant Breast Cancer Chemotherapy: A Nationwide Study of Community Practices. *J Clin Oncol*. 2003;21(24):4524–4531. https://doi.org/10.1200/JCO.2003.05.002.
12. Metcalf D, Foster R. Bone marrow colony-stimulating activity of serum from mice with viral-induced leukemia. *J Natl Cancer Inst*. 1967;39(6):1235–1225. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4295069.
13. Burgess AW, Metcalf D. Characterization of a serum factor stimulating the differentiation of myelomonocytic leukemic cells. *Int J Cancer*. 1980;26(5):647–654. https://doi.org/10.1002/ijc.2910260517.
14. Nicola NA, Metcalf D, Matsumoto M, Johnson GR. Purification of a factor inducing differentiation in murine myelomonocytic leukemia cells. Identification as granulocyte colony-stimulating factor. *J Biol Chem*. 1983;258(14):9017–9023. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6190815.
15. Nagata S, Tsuchiya M, Asano S, Kaziro Y, Yamazaki T, Yamamoto O et al. Molecular cloning and expression of cDNA for human granulocyte colony-stimulating factor. *Nature*. 1986;319(6052):415–418. https://doi.org/10.1038/319415a0.
16. Souza L, Boone T, Gabrilove J, Lai P, Zsebo K, Murdock D et al. Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor: effects on normal and leukemic myeloid cells. *Science*. 1986;232(4746):61–65. https://doi.org/10.1126/science.2420009.
17. Cornes P, Krendyukov A. The evolution of value with filgrastim in oncology. *Future Oncol*. 2019;15(13):1525–1533. https://doi.org/10.2217/fon-2018-0762.
18. Naparstek E. Granulocyte Colony-Stimulating Factor, Congenital Neutropenia, and Acute Myeloid Leukemia. *N Eng J Med*. 1995;333(8):516–518. https://doi.org/10.1056/NEJM199508243330811.
19. Dale DC, Crawford J, Klippel Z, Reiner M, Osslund T, Fan E et al. A systematic literature review of the efficacy, effectiveness, and safety of filgrastim. *Support Care Cancer*. 2017;26(1):7–20. https://doi.org/10.1007/s00520-017-3854-x.
20. Freyer G, Jovenin N, Yazbek G, Villanueva C, Hussain A, Berthune A et al. Granocyte-colony stimulating factor (G-CSF) has significant efficacy as secondary prophylaxis of chemotherapy-induced neutropenia in patients with solid tumors: results of a prospective study. *Anticancer Res*. 2013;33(1):301–307. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23267161.
21. Gascón P, Harbeck N, Rapoport BL, Anderson R, Brueckmann I, Howe S et al. Filgrastim biosimilar (EP2006): A review of 15 years' post-approval evidence. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2024;196:104306. https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2024.104306.
22. Welte K, Gabrilove J, Bronchud MH, Platzer E, Morstyn G. Filgrastim (r-metHuG-CSF): the first 10 years. *Blood*. 1996;88(6):1907–1929. https://doi.org/10.1182/blood.V88.6.1907.bloodjournal8861907.
23. Citron ML. Dose Density in Adjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *Cancer Invest*. 2004;22(4):555–568. https://doi.org/10.1081/cnv-200027134.
24. Cortés de Miguel S, Calleja-Hernández MÁ, Menjón-Beltrán S, Vallejo-Rodríguez I. Granulocyte colony-stimulating factors as prophylaxis against febrile neutropenia. *Support Care Cancer*. 2014;23(2):547–559. https://doi.org/10.1007/s00520-014-2459-x.
25. Hudis C, Dang C. The Development of Dose-Dense Adjuvant Chemotherapy. *Breast J*. 2014;21(1):42–51. https://doi.org/10.1111/tbj.12364.
26. Lyman GH, Reiner M, Morrow PK, Crawford J. The effect of filgrastim or pegfilgrastim on survival outcomes of patients with cancer receiving myelosuppressive chemotherapy. *Ann Oncol*. 2015;26(7):1452–1458. https://doi.org/10.1093/annonc/mdv174.
27. Fosså SD, Kaye SB, Mead GM, Cullen M, de Wit R, Bodrogi I et al. Filgrastim during combination chemotherapy of patients with poor-prognosis metastatic germ cell malignancy. European Organization for Research and Treatment of Cancer, Genito-Urinary Group, and the Medical Research Council Testicular Cancer Working Party, Cambridge, United Kingdom. *J Clin Oncol*. 1998;16(2):716–724. https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.2.716.
28. Сакаева ДД, Борисов КЕ, Булавина ИС, Когония ЛМ, Курмуков ИА, Орлова РВ, Шабаева ММ. Диагностика и лечение фебрильной нейтропении. *Злокачественные опухоли*. 2023;13(3s2-2):60–68. https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-60-68.
Sakaeva DD, Borisov KE, Bulavina IS, Kogoniya LM, Kurmukov IA, Orlova RV, Shabaeva MM. Diagnosis and treatment of febrile neutropenia. *Malignant Tumors*. 2023;13(3s2-2):60–68. (In Russ.) https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-60-68.
29. Taj M, Nadeem M, Maqsood S, Shah T, Farzana T, Shamsi TS. Validation of MASCC Score for Risk Stratification in Patients of Hematological Disorders with Febrile Neutropenia. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2016;33(3):355–360. https://doi.org/10.1007/s12288-016-0730-7.
30. Rajan SS, Stearns SC, Lyman GH, Carpenter WR. Effect of primary prophylactic G-CSF use on systemic therapy administration for elderly breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;130(1):255–266. https://doi.org/10.1007/s10549-011-1553-8.
31. Klastersky J, Lago LD. Old age: An extra risk for febrile neutropenia? *J Geriatr Oncol*. 2017;8(2):84–85. https://doi.org/10.1016/j.jgo.2017.01.001.
32. Crea F, Giovannetti E, Zinzani PL, Danesi R. Pharmacologic rationale for early G-CSF prophylaxis in cancer patients and role of pharmacogenetics in treatment optimization. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2009;72(1):21–44. https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2008.10.014.
33. Blackwell K, Semiglazov V, Krasnozhon D, Davidenko I, Nelyubina L, Nakov R et al. Comparison of EP2006, a filgrastim biosimilar, to the reference: a phase III, randomized, double-blind clinical study in the prevention of severe neutropenia in patients with breast cancer receiving myelosuppressive chemotherapy. *Ann Oncol*. 2015;26(9):1948–1953. https://doi.org/10.1093/annonc/mdv281.
34. Blackwell K, Gascon P, Krendyukov A, Gattu S, Li Y, Harbeck N. Safety and efficacy of alternating treatment with EP2006, a filgrastim biosimilar, and reference filgrastim: a phase III, randomised, double-blind clinical study in the prevention of severe neutropenia in patients with breast cancer receiving myelosuppressive chemotherapy. *Ann Oncol*. 2018;29(1):244–249. https://doi.org/10.1093/annonc/mdx638.
35. Bodey GP. Antibiotics in patients with neutropenia. *Arch Intern Med*. 1984;144(9):1845–1851. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6477006.
36. Aghedo BO, Gupta V. *Filgrastim*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559282.
37. Kango G, Haroun F. Filgrastim induced thrombocytopenia. *BMJ Case Reports*. 2020;13(6):e234584. https://doi.org/10.1136/bcr-2020-234584.
38. Simon R, Norton L. The Norton – Simon hypothesis: designing more effective and less toxic chemotherapeutic regimens. *Nat Clin Pract Oncol*. 2006;3(8):406–407. https://doi.org/10.1038/ncponc0560.
39. Gray R, Bradley R, Braybrooke J, Liu Z, Peto R, Davies L et al. Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomised trials. *Lancet*. 2019;393(10179):1440–1452. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)33137-4.
40. Blondeaux E, Lambertini M, Michelotti A, Conte B, Benasso M, Dellepiane C et al. Dose-dense adjuvant chemotherapy in early breast cancer patients: 15-year results of the Phase 3 Mammella InterGruppo (MIG)-1 study. *Br J Cancer*. 2020;122(11):1611–1617. https://doi.org/10.1038/s41416-020-0816-8.
41. Коваленко ЕИ, Жуликов ЯА, Артамонова ЕВ, Хорошилов МВ, Петровский АВ, Денчик ДА и др. Дозоуплотненная неоадъювантная химиотерапия первично-операбельного и местнораспространенного неоперабельного тройного-негативного рака молочной железы: первые результаты проспективного одноцентрового исследования. *Медицинский алфавит*. 2023;(10):11–17. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-10-11-17.
Kovalenko EI, Zhulikov YaA, Artamonova EV, Khoroshilov MV, Petrovskiy AV, Denchik DA et al. Dose-dense neoadjuvant chemotherapy of operable and locally advanced inoperable triple negative breast cancer: First results of single-centre prospective trial. *Medical Alphabet*. 2023;(10):11–17. (In Russ.) https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-10-11-17.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **К.В. Меньшиков, А.Ф. Насретдинов, Н.И. Султанбаева, О.Н. Липатов**
Концепция и дизайн исследования – **К.В. Меньшиков, А.Ф. Насретдинов, Н.И. Султанбаева, О.Н. Липатов**
Написание текста – **К.В. Меньшиков, А.Ф. Насретдинов, Н.И. Султанбаева**
Сбор и обработка материала – **К.В. Меньшиков, А.Ф. Насретдинов**
Обзор литературы – **К.В. Меньшиков, А.Ф. Насретдинов, Н.И. Султанбаева, А.А. Волков**
Анализ материала – **К.В. Меньшиков, А.Ф. Насретдинов, Ш.И. Мусин, А.В. Султанбаев**
Редактирование – **К.В. Меньшиков, А.Ф. Насретдинов, А.В. Султанбаев**
Утверждение окончательного варианта статьи – **К.В. Меньшиков, А.Ф. Насретдинов, Н.И. Султанбаева, О.Н. Липатов, Ш.И. Мусин, И.А. Меньшикова, А.А. Волков, Ш.Н. Галимов, А.В. Султанбаев**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Konstantin V. Menshikov, Ainur F. Nasretdinov, Nadezda I. Sultanbaeva, Oleg N. Lipatov**
Study concept and design – **Konstantin V. Menshikov, Ainur F. Nasretdinov, Nadezda I. Sultanbaeva, Oleg N. Lipatov**
Text development – **Konstantin V. Menshikov, Ainur F. Nasretdinov, Nadezda I. Sultanbaeva**
Collection and processing of material – **Konstantin V. Menshikov, Ainur F. Nasretdinov,**
Literature review – **Konstantin V. Menshikov, Ainur F. Nasretdinov, Nadezda I. Sultanbaeva, Alexander A. Volkov**
Material analysis – **Konstantin V. Menshikov, Ainur F. Nasretdinov, Shamil I. Musin, Alexander V. Sultanbaev**
Editing – **Konstantin V. Menshikov, Ainur F. Nasretdinov, Alexander V. Sultanbaev**
Approval of the final version of the article – **Konstantin V. Menshikov, Ainur F. Nasretdinov, Nadezda I. Sultanbaeva, Oleg N. Lipatov, Shamil I. Musin, Irina A. Menshikova, Alexander A. Volkov, Shamil N. Galimov, Alexander V. Sultanbaev**

Согласие пациентов на публикацию: пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patient signed informed consent regarding publishing their data.

Информация об авторах:

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 и клинической морфологии, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; https://orcid.org/0000-0003-3734-2779; kmenshikov80@bk.ru
Насретдинов Айнур 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; rkodrb@yandex.ru
Султанбаева Надежда Ивановна, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, Проспект Октября, д. 73/1; https://orcid.org/0000-0001-5926-0446; nd.sultan@rambler.ru
Липатов Олег Николаевич, д.м.н., профессор, заведующий курсом 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
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
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
Волков Александр Александрович, врач-онколог, главный врач, ООО «Центр ПЭТ-Технолоджи»; 450054, Россия, Уфа, ул. Рихарда Зорге, д. 58, корп. 2; aavolkov58rus@yandex.ru
Галимов Шамиль Наримановичч, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой биологический химии, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; https://orcid.org/0000-0002-5871-5151; 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; доцент кафедры педагогики и психологии, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; https://orcid.org/0000-0003-0996-5995; rkodrb@yandex.ru

Information about the authors:

Konstantin V. Menshikov, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Head of the Department of antitumor drug therapy No. 2, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; Associate Professor of the Department of Oncology and Clinical Morphology, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., 450008, Ufa, Russia; https://orcid.org/0000-0003-3734-2779; kmenshikov80@bk.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 of the 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
Oleg N. Lipatov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Oncology and Pathological Anatomy Course at the Institute of Additional Professional Education, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., 450008, Ufa, Russia; https://orcid.org/0000-0002-8867-504X; lipatovoleg@bk.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
Irina A. Menshikova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Biological Chemistry, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., 450008, Ufa, Russia; https://orcid.org/0000-0002-8665-8895; i-menshikova@bk.ru
Alexander A. Volkov, Oncologist, Chief Physician, LLC "PET Technology Center"; 58, Bldg. 2, Richard Sorge St., Ufa, 450054, Russia; aavolkov58rus@yandex.ru
Shamil N. Galimov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Biological Chemistry, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., 450008, Ufa, Russia; https://orcid.org/0000-0002-5871-5151; kmenshikov80@bk.ru
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; Associate Professor of the Department of Pedagogy and Psychology, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., 450008, Ufa, Russia; https://orcid.org/0000-0003-0996-5995; rkodrb@yandex.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-219

Оригинальная статья / Original article

Ингибиторы контрольных точек иммунитета в первой или второй линии лечения у пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого: общая выживаемость в реальной клинической практике

Д.И. Юдин[1]✉, https://orcid.org/0000-0002-0620-2696, yudinden@mail.ru
К.К. Лактионов[1,2], https://orcid.org/0000-0003-4469-502X, lkoskos@mail.ru
В.В. Бредер[1], vbreder@yandex.ru
К.А. Саранцева[1,2], https://orcid.org/0000-0002-7817-8429, sarantsevaka@gmail.com
Е.В. Реутова[1], https://orcid.org/0000-0002-2154-3376, evreutova@rambler.ru

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

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

Резюме

Введение. Несмотря на все успехи иммуно- и таргетной терапии, платиносодержащая химиотерапия все еще занимает значительное место в первой линии лечения метастатического немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ).

Цель. Сравнение общей выживаемости (ОВ) у пациентов с метастатическим НМРЛ без активирующих мутаций, получивших ингибиторы контрольных точек в первой или второй линии лечения в реальной российской практике.

Материалы и методы. В данное наблюдательное ретроспективное одноцентровое исследование было включено 232 пациента с метастатическим НМРЛ без активирующих мутаций. Все пациенты получили ингибиторы контрольных точек иммунитета в первой или второй линии лечения. В первую группу (одновременная иммунохимиотерапия) вошли 82 пациента, во вторую (платиносодержащая химиотерапия и последующая иммунотерапия во второй линии) – 150 пациентов. Также был проведен многофакторный анализ ОВ. Медиана времени наблюдения составила 38,4 мес.

Результаты. Медиана ОВ в первой и второй группах составила 21,0 мес. (14,4–27,6; 95% ДИ) и 22,4 мес. (17,6–27,19; 95% ДИ); трехлетняя ОВ составила 40% и 36,6% соответственно. Отношение рисков (ОР) для пациентов в группе иммунохимиотерапии составило 1,02 (0,72–1,44; 95% ДИ) по сравнению с пациентами, получившими иммунотерапию во второй линии. При многофакторном анализе достоверно ассоциировался с худшей ОВ фактор несоответствия пациента общим критериям включения в клинические исследования (ECOG 2–3, значимая сопутствующая патология, активная инфекция, хроническая инфекция, необходимость в кортикостероидах) (ОР = 1,71 (1,21–2,4; 95% ДИ), наличие метастатического поражения печени (ОР = 1,76 (1,09–2,84; 95% ДИ) и мужской пол (ОР = 1,68 (1,04–2,71; 95% ДИ).

Выводы. Общая выживаемость у пациентов, получивших иммунотерапию в первой или во второй линии лечения, не отличалась. Принципиальным моментом для пациентов без активирующих мутаций является сам факт получения иммунотерапии. Несоответствие базовым критериям включения в клинические исследования достоверно ухудшает результаты лечения.

Ключевые слова: общая выживаемость, иммунотерапия, иммунохимиотерапия, платиносодержащая химиотерапия, активирующие мутации, многофакторный анализ, ингибиторы контрольных точек, метастатический немелкоклеточный рак легкого

Для цитирования: Юдин ДИ, Лактионов КК, Бредер ВВ, Саранцева КА, Реутова ЕВ. Ингибиторы контрольных точек иммунитета в первой или второй линии лечения у пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого: общая выживаемость в реальной клинической практике. *Медицинский совет*. 2024;18(10):132–137. https://doi.org/10.21518/ms2024-219.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Immune Checkpoint Inhibitors in first versus second line of metastatic non-small cell lung cancer: Real-World Overall Survival

Denis I. Yudin[1]✉, https://orcid.org/0000-0002-0620-2696, yudinden@mail.ru
Konstantin K. Laktionov[1,2], https://orcid.org/0000-0003-4469-502X, lkoskos@mail.ru
Valery V. Breder[1], vbreder@yandex.ru
Ksenia A. Sarantseva[1,2], https://orcid.org/0000-0002-7817-8429, sarantsevaka@gmail.com
Elena V. Reutova[1], https://orcid.org/0000-0002-2154-3376, evreutova@rambler.ru

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

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

© Юдин ДИ, Лактионов КК, Бредер ВВ, Саранцева КА, Реутова ЕВ, 2024

Abstract

Introduction. Although immune- and targeted therapy have become successful in recent years, platinum-based chemotherapy continues to have a place in the up-front treatment for metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC).

Aim. To evaluate the overall survival (OS) of patients with metastatic NSCLC who were treated with immune checkpoint inhibitors either as first-line or second-line treatment in clinical practice in Russia.

Materials and methods. Using real-world database, we retrospectively selected 232 patients with metastatic NSCLC without driving mutations. Of these patients, 82 received chemoimmunotherapy as the initial treatment (group 1) and 150 patients were treated with platinum–based chemotherapy followed by immunotherapy as the second line (group 2). Multivariate subgroup analyses were performed. The median time from the start of treatment to data cut off was 38.4 months.

Results. The median OS was the same in the first and second group, 21.0 months (14.4–27.6; 95% CI) and 22.4 months (17.6–27.19; 95% CI); estimated 3-year OS was 40% and 36.6%, respectively. The hazard ratio (HR) for patients in the immunochemotherapy group was 1.02 (0.72–1.44; 95% CI) compared with patients who received second-line immunotherapy. In multivariate analysis, non-compliance with basic inclusion criteria in clinical trials (ECOG 2–3, serious intercurrent illness, active infection, chronic infection, corticosteroids need) (HR = 1.71 (1.21–2.4; 95% CI), the liver metastasis (HR = 1.76 (1.09–2.84; 95% CI) and gender (male vs. female HR = 1.68 (1.04–2.71; 95% DI) were significantly associated with the shorter OS.

Conclusions. The overall survival in patients who received immunotherapy in the second line of treatment did not differ from the results of treatment for the patients after immuno-chemotherapy in the first line. The crucial is the receiving of immunotherapy regardless of the line. Failure to meet the criteria of inclusion in clinical trials significantly worsens the long-term outcomes.

Keywords: overall survival, immunotherapy, immunochemotherapy, platinum–based chemotherapy, driving mutations, multivariate analysis, checkpoint inhibitors, metastatic non-small cell lung cancer

For citation: Yudin DI, Laktionov KK, Breder VV, Sarantseva KA, Reutova EV. Immune Checkpoint Inhibitors in first versus second line of metastatic non-small cell lung cancer: Real-World Overall Survival. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(10):132–137. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-219.

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

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на доказанные преимущества таргетной и иммунотерапии в первой линии лечения пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), в реальной клинической практике значительное число пациентов продолжает получать платиносодержащую химиотерапию. При этом в целом ряде исследований, например KEYNOTE 407 и 189, IMpower 150, CheckMate9LA, POSEIDON и др., отдаленные результаты лечения при использовании иммунохимиотерапии в начале лечения достоверно лучше, чем у пациентов, получавших в качестве первой линии только химиотерапию [1–6]. Этот странный факт предпочтения только химиотерапии в начале лечения объясняется тем, что значимая часть пациентов в реальной жизни не соответствуют критериям включения в клинические исследования. С одной стороны, у этих пациентов отдаленные результаты зачастую не соответствуют нашим ожиданиям, заявленным в регистрационных исследованиях [7]. С другой стороны, в реальной клинической практике очень часто у врача имеется дефицит времени и информации. Не всегда имеется полная информация о гистотипе опухоли, мутационном статусе, уровне экспрессии PD-L1, при этом отрицательная динамика общего состояния пациента не позволяет ждать результатов дообследования, проводить повторные биопсии. Кроме того, начало системной терапии с иммунохимиотерапии у пациентов с активирующими мутациями не только может быть неэффективным [8–10], но и приводить к увеличению числа нежелательных явлений (повышаются риски пневмонитов, гепатитов), из-за чего возможна отмена в дальнейшем эффективной терапии [11–17]. У целого ряда пациентов начало лечения с химиотерапии является безопасной и достаточно эффективной лечебной опцией, дающей дополнительное время для обследования, уточнения мутационного статуса и принятия адекватного решения о продолжении лечения. Кроме того, в ряде развивающихся стран в принципе имеется ограниченный доступ к целому ряду диагностических и лечебных опций, и до 50% пациентов с метастатическим НМРЛ получают только химиотерапию в качестве системного лечения [18–20]. В связи с этим открытым остается вопрос о том, насколько различаются отдаленные результаты в группе пациентов без активирующих мутаций, получивших химиотерапию в начале лечения, а иммунотерапию во второй линии, по сравнению с пациентами, получившими иммунохимиотерапию в первой линии.

Цель исследования – сравнение общей выживаемости у пациентов с метастатическим НМРЛ без активирующих мутаций, получивших одновременную иммунохимиотерапию в первой линии или иммунотерапию во второй линии, при выборе точки отсчета от начала системного лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В данное ретроспективное наблюдательное исследование были включены данные о лечении 232 пациентов с метастатическим НМРЛ без известных активирующих мутаций в генах *EGFR*, *BRAF*, транслокаций ALK/ROS1, получивших иммунотерапию в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в 2015–2022 гг. Медиана времени наблюдения от начала системной терапии у пациентов до анализа данных 29.02.2024 составила 38,4 мес.

Статистический анализ

Первичной точкой в нашем исследовании была оценка общей выживаемости (ОВ) от даты начала системной терапии до момента смерти. Оценка ОВ производилась методом Каплана – Мейера. Разность между характеристиками групп оценивалась с помощью критериев хи-квадрат или Манна – Уитни. Вычислялся уровень статистической значимости *p* с пороговым значением 0,05. С помощью пропорциональной модели Кокса оценивалось отношение рисков в группах и доверительные интервалы. Для проведения многофакторного анализа были выделены подгруппы по факту проведения иммунотерапии в первой или второй линии, возрасту (старше или младше 75 лет), морфологическому гистотипу, полу, курению, экспрессии PD-L1, наличию метастатического поражения головного мозга, печени, костей и соответствию общим критериям включения в клинические исследования (ECOG 2–3, значимая сопутствующая патология, активная инфекция, необходимость в кортикостероидах). В качестве инструмента для статистического анализа использовался пакет программ Statistica 10.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 232 пациентов, включенных в исследование, 82 вошли в группу иммуно/химиотерапии (1-я группа). Данные пациенты могли получить одну из трех возможных схем: атезолизумаб 1200 мг в/в + паклитаксел 175–200 мг/м^2 в/в + карбоплатин AUC6 в/в + бевацизумаб 15 мг/кг в/в в 1-й день каждые 3 нед. 4 цикла; в дальнейшем – поддерживающая терапия атезолизумабом и бевацизумабом или пембролизумаб 200 мг в/в + пеметрексед 500 мг/м^2 в/в + карбоплатин AUC5 в/в 1 раз в 3 нед. 4 цикла; в дальнейшем – поддерживающая терапия пембролизумабом и пеметрекседом или пембролизумаб 200 мг в/в + паклитаксел 200 мг/м^2 в/в + карбоплатин AUC6 в/в в 1-й день каждые 3 нед. 4 цикла; в дальнейшем – поддерживающая терапия пембролизумабом. Сто пятьдесят пациентов получили последовательно одну из платиносодержащих схем химиотерапии (89 из 150 пациентов получили лечение по схеме «карбоплатин AUC5 в/в в 1-й день + паклитаксел 175 мг/м^2 в/в в 1-й день, каждые 3 нед., 4 цикла», 5 пациентов – монохимиотерапию) и после прогрессирования – во второй линии ниволумаб или пембролизумаб или атезолизумаб (2-я группа). Клинические и демографические характеристики пациентов отражены в *табл. 1*.

Достоверной разницы по рассматриваемым критериям в группах не отмечалось, в т. ч. пациенты в каждой группе не соответствовали критериям включения в клинические исследования по таким факторам, как статус по шкале ECOG 2 и более, сопутствующая патология, хронические инфекционные заболевания, острая инфекция, осложненное течение болезни и необходимость в приеме кортикостероидов. В группе пациентов, получивших ингибиторы контрольных точек во второй линии, отмечалась тенденция к повышению среднего возраста. Результаты по общей выживаемости отражены на *рисунке*.

Медиана ОВ в группах иммунохимиотерапии и последовательного лечения составила 21,0 мес. (14,4–27,6) и 22,4 мес. (17,6–27,19) соответственно. Одногодичная, 2-летняя и 3-летняя ОВ в первой и второй группах составила 72,8, 46,6, 40% и 77,3, 46,5, 36,6% соответственно. Отношение рисков для пациентов в группе иммунохимиотерапии составило 1,02 (0,72–1,44; 95% ДИ) по сравнению с пациентами, получившими иммунотерапию во второй линии.

Прогрессирование заболевания отмечено у 190 (67,4%) пациентов в обеих группах. При этом последующее лечение среди этих пациентов в 1-й и 2-й группах не получили 28% и 42% соответственно.

Дополнительно был проведен многофакторный анализ ОВ по ряду представленных ранее критериев. Результаты представлены в *табл. 2*.

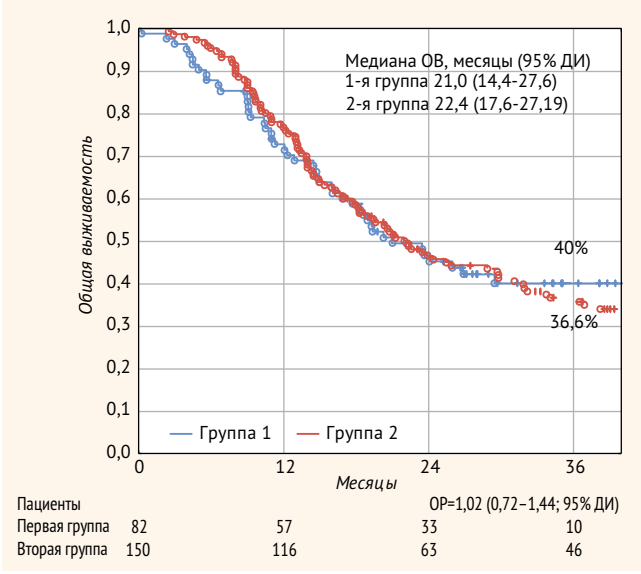
Среди рассматриваемых факторов отмечалась тенденция к худшей выживаемости среди пациентов старшей

Таблица 1. Демографические и клинические характеристики пациентов, включенных в исследование
Table 1. Demographics and clinical characteristics of all included patients

Характеристика	Группа 1	Группа 2	P
Возраст, средний	58,4 (55,7–61,1)	62,6 (61,2–64,05)	0,04
Пол • Мужской • Женский	 67 (82%) 15 (18%)	 117 (78%) 33 (22%)	0,5
Курение • Да • Нет	 67 (82%) 15 (18%)	 116 (77%) 34 (23%)	0,43
ECOG • 0 • 1 • 2-3	 10 (12%) 62 (76%) 10 (12%)	 12 (8,0%) 106 (70,6%) 32 (21,4%)	0,1
Гистотип • Аденокарцинома • Плоскоклеточный рак	 44 (54%) 38 (46%)	 78 (52,0%) 72 (48,0%)	0,72
Препарат • Пембролизумаб • Атезолизумаб • Ниволумаб	 55 (67%) 27 (33%) -	 23 (15,3%) 45 (30,1%) 82 (54,6%)	-
Экспрессия PD-L1 • Менее 1% • Более 1% • Неизвестно	 7 (8%) 18 (22%) 57 (70%)	 24 (16,1%) 44 (29,3%) 82 (54,6%)	0,07
Метастазы в головном мозге	17 (20,7%)	27 (18%)	0,61
Метастазы в печени	14 (17%)	17 (11%)	0,22
Метастазы в костях	29 (35%)	39 (26%)	0,13
Соответствие критериям клинических исследований • Да • Нет*	 60 (73%) 22 (27%)	 102 (68%) 48 (32%)	0,41
Всего пациентов	82 (100%)	150 (100%)	

*Оценка общего состояния по шкале ECOG 2–3, значимая сопутствующая патология, активная инфекция, хроническая инфекция, необходимость в кортикостероидах.

● ***Рисунок.*** Общая выживаемость у пациентов с одновременной или последовательной иммуно- и химиотерапией
● ***Figure.*** Overall survival rates in patients treated with concurrent or sequential immuno- and chemotherapy



● ***Таблица 2.*** Многофакторный анализ с использованием регрессионной модели Кокса по влиянию на общую выживаемость
● ***Table 2.*** Multivariate analysis by Cox regression on OS

Клиническая характеристика	ОР	95%, ДИ	p
Иммунохимиотерапия в первой линии (против иммунотерапии во второй линии)	0,98	0,68–1,4	0,92
Возраст старше 75 лет	1,57	0,81–3,06	0,17
Гистотип (плоскоклеточный)	1,05	0,75–1,46	0,76
Пол (мужской)	1,68	1,04–2,71	0,03
Курение в анамнезе	1,19	0,75–1,88	0,43
Экспрессия PD-L1 > 1% Экспрессия PD-L1 неизвестно (против PD-L1 < 1%)	0,79 0,81	0,46–1,33 0,5–1,32	0,48 0,64
Метастазы в головном мозге	0,84	0,53–1,32	0,45
Метастазы в печени	1,76	1,09–2,84	0,01
Метастазы в костях	1,4	0,96–2,03	0,07
Несоответствие критериям включения в клинические исследования*	1,71	1,21–2,4	0,002

*Оценка общего состояния по шкале ECOG 2–3, значимая сопутствующая патология, активная инфекция, хроническая инфекция, необходимость в кортикостероидах.

возрастной группы (старше 75 лет) (ОР = 1,57 (0,81–3,0; 95% ДИ)), при плоскоклеточном раке легкого (ОР = 1,05 (0,75–1,46; 95% ДИ)), метастатическом поражении костей (ОР = 1,4 (1,21–2,4; 95% ДИ)), без статистической достоверности. Курение в анамнезе и факт метастатического поражения головного мозга достоверно не повлияли на отдаленные результаты при использовании иммунотерапии в первой или второй линии (ОР = 1,19 (0,75–1,88; 95% ДИ) и ОР = 0,84 (0,53–1,32; 95% ДИ) соответственно). Также отмечалось статистически недостоверное улучшение ОВ у пациентов с положительной и неизвестной экспрессией PD-L1 по сравнению с пациентами с экспрессией PD-L1 менее 1% (ОР = 0,79 (0,46–1,33; 95% ДИ) и ОР = 0,81 (0,5–1,32; 95% ДИ) соответственно).

Достоверно ассоциировался с худшей ОВ фактор несоответствия пациента общим критериям включения в клинические исследования (ECOG 2–3, значимая сопутствующая патология, активная инфекция, необходимость в кортикостероидах) (ОР = 1,71 (1,21–2,4; 95% ДИ)), наличие метастатического поражения печени (ОР = 1,76 (1,09–2,84; 95% ДИ)) и мужской пол (ОР = 1,68 (1,04–2,71; 95% ДИ)). Фактор смещения иммунотерапии во вторую линию лечения достоверно не повлиял на вероятность смерти: ОР = 0,98 (0,68–1,4; 95% ДИ).

ОБСУЖДЕНИЕ

Одной из проблем при внедрении новых лечебных опций в реальной клинической практике является несоответствие ожидаемых и получаемых результатов. Так, при отборе пациентов в соответствии с критериями клинических исследований перед началом иммунотерапии мы видим схожие результаты и в реальной практике [21]. Но если мы расширим популяцию пациентов до тех, что встречаются в реальной жизни, то получаемые отдаленные результаты могут существенно отличаться от представляемых в клинических исследованиях [7]. Относительно общей выживаемости при применении иммунотерапии в первой линии лечения результаты для пациентов, соответствующих критериям клинических исследований, достоверно лучше (ОР = 1,55, 95% ДИ: 1,07–2,25, p = 0,018) [22]. При многофакторном анализе в нашем исследовании мы получили весьма сходные результаты: ОР = 1,71 (1,21–2,4; 95% ДИ). Другое заключение, следующее из рандомизированных клинических исследований, состоит в том, что результаты применения иммунотерапии, в частности пембролизумаба и атезолизумаба (препараты, используемые в нашем исследовании), значительно лучше в первой линии лечения, чем во второй. Так, суррогатный показатель выживаемости без прогрессирования 2 (время от рандомизации до второго прогрессирования) в исследованиях KEYNOTE 407 и 189, казалось бы, показывает сохраняющиеся преимущества для использования пембролизумаба в первой линии лечения, чем во второй (пациенты имели возможность получить пембролизумаб после прогрессирования в рамках исследования). Медиана выживаемости без прогрессирования 2 составила 17 мес. для группы пациентов, получивших пембролизумаб и пеметрексед с платиной, по сравнению с 9,1 мес. в группе «плацебо + химиотерапия» (ОР = 0,54; 95% ДИ, 0,45–0,65) [1]. А для пациентов с плоскоклеточным НМРЛ медиана выживаемости без прогрессирования 2 также была достоверно лучше у пациентов, получивших пембролизумаб одновременно с химиотерапией в первой линии терапии (ОР = 0,60; 95% ДИ, 0,50–0,72) [2]. Но если более внимательно проанализировать ситуацию, то можно увидеть, что в исследовании KEYNOTE 407 в группе «плацебо + химиотерапия» последующую терапию получили

172 пациента из 281. Из них 117 пациентов перешли на монотерапию пембролизумабом во время исследования, а еще 26 получили последующую терапию анти-PD-(L)1 – препаратом вне исследования с эффективной частотой перехода 50,9%. При этом менее 10 пациентов пережили в этой группе 5 лет без прогрессирования заболевания [1]. В исследовании KEYNOTE 189 в группе «плацебо + пеметрексед с препаратом платины» 84 пациента перешли на монотерапию пембролизумабом во время исследования, еще 34 пациента получили последующую терапию анти-PD-(L)1 – препаратом вне исследования с эффективной частотой перехода 57,3%. Только 7 пациентов в этой группе пережили пять лет без прогрессирования болезни [2].

Аналогичная ситуация и с иммунотерапией атезолизумабом в исследовании IMpower 150. Переход на иммунотерапию после прогрессирования в рамках этого исследования не предполагался. Только 3% в группе бевацизумаба и химиотерапии пережили 2-летний срок наблюдения без прогрессирования заболевания. При этом среди рандомизированных для лечения пациентов в группе бевацизумаба и химиотерапии только 42% пациентов после прогрессирования получили иммунотерапию ниволумабом, атезолизумабом или пембролизумабом [3]. Таким образом, преимущества применения иммунотерапии в первой линии лечения в данных исследованиях достоверны при сравнении группы пациентов, которые в 100% случаев получили пембролизумаб или атезолизумаб, и группы пациентов, получивших анти-PD-(L)1-препараты лишь в 42–57% случаев. В нашем исследовании все пациенты получили иммунотерапию, и мы постарались оценить вклад именно временной последовательности использования иммунотерапии для достижения наилучшей общей выживаемости у пациентов с метастатическим НМРЛ без активирующих мутаций.

ВЫВОДЫ

Таким образом, общая выживаемость у пациентов, получивших иммунотерапию во второй линии лечения, не отличалась от результатов лечения пациентов после иммунохимиотерапии в первой линии. Ключевым фактором является именно факт получения пациентом иммунотерапии в любой линии лечения. И наилучшие отдаленные результаты в реальной клинической практике достигаются именно у пациентов, соответствующих базовым критериям включения в клинические исследования.

Поступила / Received 11.04.2024
Поступила после рецензирования / Revised 27.04.2024
Принята в печать / Accepted 13.05.2024

Список литературы / References

1. Novello S, Kowalski DM, Luft A, Gümüş M, Vicente D, Mazières J et al. Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Update of the Phase III KEYNOTE-407 Study. *J Clin Oncol*. 2023;41(11):1999–2006. https://doi.org/10.1200/JCO.22.01990.
2. Garassino MC, Gadgeel S, Speranza G, Felip E, Esteban E, Dómine M et al. Pembrolizumab Plus Pemetrexed and Platinum in Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Outcomes From the Phase 3 KEYNOTE-189 Study. *J Clin Oncol*. 2023;41(11):1992–1998. https://doi.org/10.1200/JCO.22.01989.
3. Socinski MA, Nishio M, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D et al. IMpower150 Final Overall Survival Analyses for Atezolizumab Plus Bevacizumab and Chemotherapy in First-Line Metastatic Nonsquamous NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2021;16(11):1909–1924. https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.07.009.
4. Zhao B, Ma W. First-Line Nivolumab Plus Ipilimumab With Chemotherapy for Metastatic NSCLC: The Updated Outcomes From CheckMate 9LA. *J Thorac Oncol*. 2023;18(9):101–102. https://doi.org/10.1016/j.jtho.2022.11.024.
5. Johnson ML, Cho BC, Luft A, Alatorre-Alexander J, Geater SL, Laktionov K et al. Durvalumab With or Without Tremelimumab in Combination With Chemotherapy as First-Line Therapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: The Phase III POSEIDON Study. *J Clin Oncol*. 2023;41(6):1213–1227. https://doi.org/10.1200/JCO.22.00975.
6. Gogishvili M, Melkadze T, Makharadze T, Giorgadze D, Dvorkin M, Penkov K et al. Cemiplimab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in non-small cell lung cancer: a randomized, controlled, double-blind phase 3 trial. *Nat Med*. 2022;28(11):2374–2380. https://doi.org/10.1038/s41591-022-01977-y.
7. Wallrabenstein T, Mamot M, Daetwyler E, König D, Rothschild SI. Real-world data of combined immunochemotherapy in patients with nonsquamous advanced NSCLC. A single-center retrospective study. *JTO Clin Res Rep*. 2023;4(5):100509. https://doi.org/10.1016/j.jtocrr.2023.100509.
8. Mazieres J, Drilon AE, Mhanna L. Efficacy of immune-checkpoint inhibitors (ICI) in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients harboring activating molecular alterations (ImmunoTarget). *J Clin Oncol*. 2018;36(15):9010. https://doi.org/10.1093/annonc/mdz167.
9. Gainor JF, Shaw AT, Sequist LV, Fu X, Azzoli CG, Piotrowska Z et al. EGFR Mutations and ALK Rearrangements Are Associated with Low Response Rates to PD-1 Pathway Blockade in Non-Small Cell Lung Cancer: A Retrospective Analysis. *Clin Cancer Res*. 2016;22(18):4585–4593. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-3101.
10. Lee CK, Man J, Lord S, Links M, Gebski V, Mok T, Yang JC. Checkpoint Inhibitors in Metastatic EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer-A Meta-Analysis. *J Thorac Oncol*. 2017;12(2):403–407. https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.10.007.
11. Lisberg A, Cummings A, Goldman JW, Bornazyan K, Reese N, Wang T et al. A Phase II Study of Pembrolizumab in EGFR-Mutant, PD-L1+, Tyrosine Kinase Inhibitor Naive Patients With Advanced NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2018;13(8):1138–1145. https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.03.035.
12. Oshima Y, Tanimoto T, Yuji K, Tojo A. EGFR-TKI-Associated Interstitial Pneumonitis in Nivolumab-Treated Patients With Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol*. 2018;4(8):1112–1115. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.4526.
13. Liang H, Liu X, Wang M. Immunotherapy combined with epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancer treatment. *Onco Targets Ther*. 2018;11:6189–6196. https://doi.org/10.2147/OTT.S178497.
14. Ahn MJ, Yang J, Yu H. 136O: Osimertinib combined with durvalumab in EGFR-mutant non-small cell lung cancer: Results from the TATTON phase Ib trial. *J Thorac Oncol*. 2016;11(4):115. https://doi.org/10.1016/S1556-0864(16)30246-5.
15. Schoenfeld AJ, Arbour KC, Rizvi H, Iqbal AN, Gadgeel SM, Girshman J et al. Severe immune-related adverse events are common with sequential PD-(L)1 blockade and osimertinib. *Ann Oncol*. 2019;30(5):839–844. https://doi.org/10.1093/annonc/mdz077.
16. Spigel D, Reynolds C, Waterhouse D, Garon EB, Chandler J, Babu S et al. Phase 1/2 Study of the Safety and Tolerability of Nivolumab Plus Crizotinib for the First-Line Treatment of Anaplastic Lymphoma Kinase Translocation – Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (CheckMate 370). *J Thorac Oncol*. 2018;13(5):595–597. https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.02.022.
17. Felip E, de Braud FG, Maur M, Loong HH, Shaw AT, Vansteenkiste JF et al. Ceritinib plus nivolumab in patients with advanced ALK-rearranged non-small cell lung cancer: results of an open-label, multicenter, phase 1B study. *J Thorac Oncol*. 2020;15(3):392–403. https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.10.006.
18. Hirsch FR, Zaric B, Rabea A, Thongprasert S, Lertprasertsuke N, Dalurzo ML, Varella-Garcia M. Biomarker Testing for Personalized Therapy in Lung Cancer in Low- and Middle-Income Countries. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2017;37:403–408. https://doi.org/10.1200/EDBK_175243.
19. Raez LE, Cardona AF, Santos ES, Catoe H, Rolfo C, Lopes G et al. The burden of lung cancer in Latin-America and challenges in the access to genomic profiling, immunotherapy and targeted treatments. *Lung Cancer*. 2018;119:7–13. https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2018.02.014.

20. Ballén DF, Carvajal-Fierro CA, Beltrán R, Alarcón ML, Vallejo-Yepes C, Brugés-Maya R. Survival Outcomes of Metastatic Non-small Cell Lung Cancer Patients With Limited Access to Immunotherapy and Targeted Therapy in a Cancer Center of a Low- and Middle-Income Country. *Cancer Control*. 2023;30:10732748231189785. https://doi.org/10.1177/10732748231189785.
21. Liu SV, Rai P, Wang D, Hu X, Schwarzenberger PO. First-Line Pembrolizumab Plus Chemotherapy for Advanced Squamous NSCLC: Real-World Outcomes at U.S. Oncology Practices. *JTO Clin Res Rep*. 2023;4(2):100444. https://doi.org/10.1016/j.jtocrr.2022.100444.
22. Cramer-van der Welle CM, Verschueren MV, Tonn M, Peters BJM, Schramel FMNH, Klungel OH et al. Real-world outcomes versus clinical trial results of immunotherapy in stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC) in the Netherlands. *Sci Rep*. 2021;11(1):6306. https://doi.org/10.1038/s41598-021-85696-3.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – **Д.И. Юдин, К.К. Лактионов**
Написание текста – **Д.И. Юдин, Бредер В.В., К.А. Саранцева, Е.В. Реутова**
Сбор и обработка материала – **Д.И. Юдин, Бредер В.В., К.А. Саранцева, Е.В. Реутова**
Статистическая обработка – **Д.И. Юдин**
Редактирование – **Д.И. Юдин, В.В. Бредер**

Contribution of authors:

Study concept and design – **Denis I. Yudin, Konstantin K. Laktionov**
Text development – **Denis I. Yudin, Valery V. Breder, Ksenia A. Sarantseva, Elena V. Reutova**
Collection and processing of material – **Denis I. Yudin, Valery V. Breder, Ksenia A. Sarantseva, Elena V. Reutova**
Statistical processing – **Denis I. Yudin**
Editing – **Denis I. Yudin, Valery V. Breder**

Информация об авторах:

Юдин Денис Иванович, к.м.н., старший научный сотрудник, Национальный медицинский онкологический центр имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; yudinden@mail.ru
Лактионов Константин Константинович, д.м.н., первый заместитель директора, заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии №3 отдела лекарственного лечения, Национальный медицинский онкологический центр 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; 119571, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 117; lkoskos@mail.ru
Бредер Валерий Владимирович, д.м.н., ведущий научный сотрудник, Национальный медицинский онкологический центр имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; vbreder@yandex.ru
Саранцева Ксения Андреевна, к.м.н., врач-онколог, Национальный медицинский онкологический центр имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; доцент кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 119571, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 117; sarantsevaka@gmail.com
Реутова Елена Валерьевна, к.м.н., старший научный сотрудник, Национальный медицинский онкологический центр имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; evreutova@rambler.ru

Information about the authors:

Denis I. Yudin, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; yudinden@mail.ru
Konstantin K. Laktionov, Dr. Sci. (Med.), First Deputy Director, Head of the Department of Antitumor Drug Therapy No. 3 of the Department of Drug Treatment, 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 National Medical Research University; 117, Leninskiy Ave., Moscow, 119571, Russia; lkoskos@mail.ru
Valery V. Breder, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; vbreder@yandex.ru
Ksenia A. Sarantseva, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; Associate Professor of the Department of Oncology and Radiation Therapy of the Faculty of Medicine, Pirogov National Medical Research University; 117, Leninskiy Ave., Moscow, 119571, Russia; sarantsevaka@gmail.com
Elena V. Reutova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; evreutova@rambler.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-231

Оригинальная статья / Original article

Оригинальные исследования

Влияние скрининга гепатоцеллюлярного рака на раннюю диагностику и общую выживаемость: собственные данные

В.В. Петкау[1,2]✉, https://orcid.org/0000-0002-0342-4007, vpetkau@yandex.ru
Е.Н. Бессонова[2,3], https://orcid.org/0000-0002-4223-3473, bess.elena@bk.ru
А.А. Тарханов[1], https://orcid.org/0000-0002-9584-0859, andrey.tarkhanov@gmail.com
М.В. Карташов[1], https://orcid.org/0000-0002-6404-4163, mvkartashov@gmail.com
М.А. Анашкина[3]✉, https://orcid.org/0009-0009-2884-5447, anashkina.gastro.ekb@gmail.com
[1] Свердловский областной онкологический диспансер; 620036, Россия, Екатеринбург, ул. Соболева, д. 29
[2] Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3
[3] Свердловская областная клиническая больница №1; 620102, Россия, Екатеринбург, ул. Волгоградская, д. 185

Резюме

Введение. Роста продолжительности жизни пациентов с гепатоцеллюлярным раком (ГЦР) можно достичь как совершенствованием методик лечения, так и делая акцент на раннюю диагностику за счет скрининговых программ.

Цель. Оценить влияние скрининга в группах риска на раннее выявление ГЦР, на возможность проведения специализированного лечения, на одногодичную общую выживаемость больных ГЦР.

Материалы и методы. Ретроспективно изучена медицинская документация 148 пациентов с ГЦР на фоне цирроза печени (ЦП), получивших медицинскую помощь в Свердловском областном онкологическом диспансере в 2022 г., срок наблюдения за которыми превысил 12 мес. У 34 больных ГЦР был диагностирован в результате скрининга, реализуемого на базе Областного гепатологического центра. 114 пациентов были направлены к онкологу из-за выявления злокачественного новообразования при обследовании по поводу жалоб. Сравниваемые группы не отличались по половозрастному составу, по частоте курения, употребления алкоголя, наркомании, вирусного гепатита В, ожирения, сахарного диабета, артериальной гипертензии, онкологической наследственности, по распределению ЦП по классам. У пациентов с ГЦР, выявленном при скрининге, был лучше общий соматический статус ($p < 0,001$), чаще был вирусный гепатит С (82,4 против 35,1%, $p < 0,001$) и АФП выше нормы (64,7 против 43,0%, $p = 0,027$).

Результаты. Проведение скрининга повлияло на распределение по стадиям вновь выявленных случаев ГЦР. Если удельный вес стадий В и С по Барселонской системе остался прежним, то на стадию А пришлось 32,4 против 12,3% (ОШ = 3,42; 95%ДИ 1,37–8,49; $p = 0,007$). Стадия D, напротив, была меньше: 8,8 против 36,8% (ОШ = 0,17; 95%ДИ 0,05–0,58; $p = 0,002$). Выявление в более ранних стадиях повлияло на результаты лечения. В группе ГЦР после скрининга большее число больных получило лечение: 88,2 против 56,1% (ОШ = 5,86; 95%ДИ 1,94–17,73; $p < 0,001$), была выше одногодичная общая выживаемость: 79,4 против 39,5% (ОШ = 5,91; 95%ДИ 2,38–14,73; $p < 0,001$).

Выводы. Проведение скрининга ГЦР в группах риска улучшает показатели ранней диагностики, повышает вероятность получения пациентами специализированного противоопухолевого лечения, повышает показатель одногодичной общей выживаемости.

Ключевые слова: цирроз печени, гепатоцеллюлярный рак, скрининг, АФП, общая выживаемость

Для цитирования: Петкау ВВ, Бессонова ЕН, Тарханов АА, Карташов МВ, Анашкина МА. Влияние скрининга гепатоцеллюлярного рака на раннюю диагностику и общую выживаемость: собственные данные. *Медицинский совет*. 2024;18(10):138–143. https://doi.org/10.21518/ms2024-231.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Impact of hepatocellular cancer screening on early diagnostics and overall survival: own data

Vladislav V. Petkau[1,2]✉, https://orcid.org/0000-0002-0342-4007, vpetkau@yandex.ru
Elena N. Bessonova[2,3], https://orcid.org/0000-0002-4223-3473, bess.elena@bk.ru
Andrey A. Tarkhanov[1], https://orcid.org/0000-0002-9584-0859, andrey.tarkhanov@gmail.com
Maksim V. Kartashov[1], https://orcid.org/0000-0002-6404-4163, mvkartashov@gmail.com
Maria A. Anashkina[3]✉, https://orcid.org/0009-0009-2884-5447, anashkina.gastro.ekb@gmail.com
[1] Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary; 29, Sobolev St., Ekaterinburg, 620036, Russia
[2] Ural State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia
[3] Sverdlovsk Regional Clinical Hospital №1; 185, Volgogradskaya St., Ekaterinburg, 620102, Russia

© Петкау ВВ, Бессонова ЕН, Тарханов АА, Карташов МВ, Анашкина МА, 2024

Abstract
Introduction. An increase in the life expectancy of patients with HCC can be achieved both by improving treatment methods and by implementing early examination through screening programs.
Aim. Evaluation of the impact of screening in risk groups on early detection of HCC, on the possibility of specialized treatment, on one-year overall survival of patients with HCC.
Materials and methods. The clinical records of 148 patients with HCC and liver cirrhosis (LC) who received medical care at the Sverdlovsk Regional Oncology Center in 2022 with the follow-up period exceeding 12 months were retrospectively studied. HCC was diagnosed as a result of screening carried out on the basis of the Regional Hepatological Center in 34 patients. 114 patients were referred to the oncological hospital due to the detection of a malignant tumor in liver during examination in cause of complaints. The compared groups of patients did not differ in age and sex composition, in the frequency of smoking, alcohol consumption, drug addiction, viral hepatitis B, obesity, diabetes mellitus, arterial hypertension, oncological heredity, in the distribution of LC by class. Patients with HCC detected at screening had a better general somatic status ($p < 0.001$), more often had viral hepatitis C (82.4% vs. 35.1%, $p < 0.001$) and AFP above normal (64.7% vs. 43.0%, $p = 0.027$).
Results. Screening influenced the staging of newly diagnosed patients with HCC. If the proportion of stages B and C according to the Barcelona system remained the same, then stage A accounted for 32.4% versus 12.3% (OR = 3.42; 95% CI 1.37–8.49; $p = 0.007$). Stage D, on the contrary, was less: 8.8% vs. 36.8% (OR = 0.17; 95% CI 0.05–0.58; $p = 0.002$). Identification at earlier stages and better general condition of patients influenced the possibilities and results of treatment. In the HCC group after screening more patients received treatment: 88.2% versus 56.1% (OR = 5.86; 95% CI 1.94–17.73; $p < 0.001$). There was a higher one-year overall survival: 79.4% vs 39.5% (OR = 5.91; 95% CI 2.38–14.73; $p < 0.001$).
Conclusion. Screening for HCC in risk groups improves early diagnosis, increases the likelihood of patients receiving specialized anticancer treatment and increases the one-year overall survival rate.

Keywords: liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma (HCC), screening, AFP, overall survival

For citation: Petkau VV, Bessonova EN, Tarkhanov AA, Kartashov MV, Anashkina MA. Impact of hepatocellular cancer screening on early diagnostics and overall survival: own data. *Meditsinkiy Sovet*. 2024;18(10):138–143. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-231.

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

ВВЕДЕНИЕ

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) не входит в тройку онкологических лидеров по заболеваемости и смертности, однако требует к себе внимания. С одной стороны, в Российской Федерации наблюдается рост заболеваемости с 4,56 случая на 100 000 населения в 2011 г. до 6,42 в 2021 г., с другой – имеется недоучет новых случаев, высокий удельный вес посмертной диагностики. В России на протяжении последних 2 десятилетий смертность при злокачественных новообразованиях (ЗН) печени превышает заболеваемость [1]. Также неудовлетворительными остаются показатели поздней диагностики и одногодичной летальности. В 2022 г. в России на 3-ю и 4-ю стадии рака печени пришлось 79,9%. А одногодичная летальность была 63,7% [2].

Рост продолжительности жизни больных ГЦР является мировой тенденцией, во многом связанной с расширением арсенала лечебных опций [3]. Для раннего рака (0 и А по Барселонской классификации) хирургическое лечение остается самым эффективным и демонстрирует показатели 5-летней общей выживаемости в районе 50–60% [4]. Подходы к промежуточной стадии (BCLC B) в последние годы претерпевают изменения: помимо стандартно рекомендованного выполнения трансартериальной химиоэмболизации пациентам может быть предложена как хирургия, так и системное лечение. Медиана общей выживаемости (ОВ) при этом колеблется от 15 до 60 мес. [5]. При распространенной стадии (BCLC C) в течение 10 лет с 2007 по 2017 г. медицина могла предложить единственный таргетный препарат сорафениб, применение которого сдвигало медиану ОВ с 7 максимум до 13 мес. Сейчас арсенал таргетной и иммунной терапии значительно расширился. Наиболее эффективная комбинация атезолизумаб и бевацизумаб позволила передвинуть медиану ОВ за 19 мес. [6].

Однако только успехами в лечении изменить ситуацию с негативным влиянием ГЦР на продолжительность жизни на популяционном уровне невозможно. Наибольший эффект достигается при акценте на раннюю диагностику за счет скрининговых программ. Так, в Японии начиная с 2000-х гг. после внедрения скрининга на национальном уровне 75% случаев ГЦР диагностируются в процессе активного наблюдения в группах риска. При этом медиана ОВ составляет 52 мес. В это же время в Гонконге, где нет скрининговых программ, медиана ОВ не превышает 18 мес. Разницу невозможно объяснить лечебными подходами, которые являются общими для обеих стран [7]. В США с 2003 по 2013 г. только 6,8% случаев ГЦР были выявлены в ходе скрининга. При этом данные больные имели меньшую стадию (ОШ 1,31; 95% ДИ 1,20–1,43) и ниже риск умереть от ЗН (ОР 0,86; 95% ДИ 0,83–0,90) [8].

В Российской Федерации скрининг ГЦР пока только задокументирован, но в рутинной практике не реализован [9]. Подтверждением этому служат большой удельный вес III–IV стадий (51,6%) и посмертной диагностики [2]. Встречаются лишь отдельные публикации, посвященные собственным данным по ранней диагностике ГЦР в российской популяции или по ОВ больных с ГЦР. Так, в НМИЦ имени Н.Н. Блохина с 2006 по 2015 г. получили лечение 380 больных. Распределение по стадиям было следующим: I стадия – 20%, II – 14,2%, III – 31,6%, IV – 34,2%; а медиана ОВ не превысила 22 мес. [10]. В исследовании ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ наблюдение за 227 пациентами

с ГЦР показало, что 61,5% больных умирают в первый год от прогрессирования заболевания [11]. Региональный опыт за рамками федеральных центров демонстрирует еще более худшие результаты, что в первую очередь связано с поздней диагностикой, но не с доступностью лечения [12].

Остаются вопросы практической реализации скрининга ГЦР в общей лечебной сети, роль региональных гепатологических и онкологических центров в организации активного наблюдения за группами риска. Важным является изучение обоснованности скрининга в популяции с низкой заболеваемостью ГЦР, к которой относится и российская популяция. Необходимо понимание эффекта финансовых и организационных усилий по реализации скрининга на один из основных онкологических показателей – ОВ.

Цель исследования – оценить влияние скрининга в группах риска на раннее выявление ГЦР, на возможность проведения специализированного лечения, на одногодичную ОВ больных ГЦР на уровне региона.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В 2021 г. в Областном гепатологическом центре на базе ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1» (СОКБ №1) стартовал пилотный проект по скринингу рака печени в группах повышенного риска. На первом этапе начал формироваться регистр больных старше 18 лет, имеющих повышенный риск развития ГЦР: цирроз печени (ЦП) любой этиологии, класс по шкале Чайлд-Пью A/B, пациенты из листа ожидания трансплантации печени вне зависимости от класса ЦП, хронический вирусный гепатит В с высокой вирусной нагрузкой (> 20 000 МЕ/мл = 100 000 копий/мл) или семейным анамнезом ГЦР, хронический вирусный гепатит В без ЦП с высоким риском по шкале PAGE-B (более 17 баллов), фиброз печени F3 любой этиологии.

Всем пациентам на этапе включения в скрининговый регистр выполняется мультифазная компьютерная томография (КТ) печени с контрастным усилением. Далее больным выполняются ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и исследование уровня альфафетопротеина (АФП) каждые 6 мес. В случае выявления очаговых образований в печени по УЗИ или повышения уровня онкомаркеров больным выполняется КТ и/или магниторезонансная томография (МРТ) с контрастированием. Если установлен диагноз ЗН или подозрение на ЗН, пациенты направляются в областной онкологический диспансер в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения Свердловской области по маршрутизации пациентов. Информация о подтверждении или снятии диагноза ГЦР, стадии процесса заносится в базу данных.

В нашем исследовании ретроспективно была изучена медицинская документация всех пациентов с ГЦР, развившимся на фоне ЦП, направленных в Свердловский областной онкологический диспансер в 2022 г., и время наблюдения за которыми по данным региональной информационной системы ОНКОР было не менее 12 мес. На момент сбора информации (01.09.2023) число таких пациентов составило 148 человек. Для проведения сравнительного анализа пациенты были разделены на 2 группа. В 1-ю попали больные с ЦП и ГЦР, диагноз которого был установлен в ходе скрининга, – 34 человека: 20 мужчин (59%) и 14 женщин (41%). Во 2-ю – больные с установленным диагнозом в ходе обследования по поводу предъявляемых жалоб – 114 человек: 72 мужчины (63%) и 42 женщины (37%). Средний возраст был 51,5 и 67,0 лет соответственно. Сопутствующая и фоновая патология в 2 группах достоверно не отличалась. Практически половина пациентов имели избыточную массу (индекс массы тела (ИМТ) больше 25, но меньше 30) или ожирение (ИМТ больше или равен 30). Онкологическая наследственность (по любому виду злокачественного новообразования у родственников первой и/или второй линии родства) была отягощена у 11,8 и 7,9% соответственно. У четверти пациентов был сахарный диабет, артериальная гипертензия. Вредные привычки: курение, алкоголь, наркомания, – были в анамнезе у больных из обеих групп в сопоставимой частоте. Алкоголь как фактор учитывался при указании пациентом на употребление не реже 1 раза в нед. Распределение ЦП по классам по шкале Чайлд-Пью не отличалось. У пациентов с ГЦР, выявленном при скрининге, достоверно чаще было удовлетворительное общее состояние. В соответствии со шкалой оценки общего состояния Восточной объединенной онкологической группы (ECOG) 0–1 балл имели 91,2 против 57,0% во 2-й группе ($p < 0,001$). В 1-й группе чаще был вирусный гепатит С (82,4 против 35,1%, $p < 0,001$) и высокий (больше 7,29 МЕ/мл) уровень онкомаркера АФП (64,7 против 43,0%, $p = 0,027$). Подробная характеристика групп представлена в *табл. 1*.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась в программных продуктах Statistica 10 и Microsoft Excel с расчетом среднестатистических показателей: средние значения, стандартное отклонение. Оценка статистической значимости межгрупповых различий осуществлялась по результатам расчета отношения шансов с 95% доверительным интервалом, критерия хи-квадрат, непараметрического критерия Манна-Уитни для несвязанных выборок.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведение скрининга повлияло на распределение по стадиям вновь выявленных случаев ГЦР. Если удельный вес стадий В и С по Барселонской системе остался прежним, то на стадию А пришлось 32,4 против 12,3% (ОШ = 3,42; 95%ДИ 1,37–8,49; $p = 0,007$). Стадия D, напротив, была меньше: 8,8 против 36,8% (ОШ = 0,17; 95% ДИ 0,05–0,58; $p = 0,002$) (*табл. 2*).

Выявление на более ранних стадиях, в лучшем общем состоянии повлияло на возможности и результаты лечения. В группе ГЦР после скрининга большее число больных получило лечение: 88,2 против 56,1% (ОШ = 5,86; 95%ДИ 1,94–17,73; $p < 0,001$). 12 мес. и более были живы 27 человек (79,4%) в 1-й группе и 45 (39,5%) – во 2-й. Таким образом, одногодичная ОВ достоверно отличалась между группами: ОШ = 5,91; 95%ДИ 2,38–14,73; $p < 0,001$.

● ***Таблица 1.*** Характеристика пациентов с ГЦР на фоне цирроза печени, выявленных при скрининге и без скрининга
● ***Table 1.*** Characteristics of liver cirrhosis patients with HCC diagnosed in screening program and without screening

Характеристика	ГЦР на фоне ЦП, выявленный при скрининге	ГЦР на фоне ЦП без скрининга	P
Всего, абс.	34	114	
Мужчины, абс. (%)	20 (58,8%)	72 (63,2%)	0,648
Женщины, абс. (%)	14 (41,2%)	42 (36,8%)	0,648
Средний возраст, лет (минимальный – максимальный)	51,5 ± 11,2 (18–73)	67,0 ± 11,3 (41–87)	0,05
ECOG 0–1	31 (91,2%)	65 (57,0%)	***<0,001***
ECOG 2–3	3 (8,8%)	49 (43,0%)	***<0,001***
Ожирение (ИМТ ⩾ 30)	12 (35,3%)	25 (21,9%)	0,115
Избыточный вес (ИМТ ⩾25, но <30)	7 (20,6%)	24 (21,1%)	0,954
Онкологическая наследственность отягощена, абс. (%)	4 (11,8%)	9 (7,9%)	0,485
Гепатит В, абс. (%)	4 (11,8%)	14 (12,3%)	0,936
Гепатит С, абс. (%)	28 (82,4%)	40 (35,1%)	***<0,001***
Алкоголь, абс. (%)	14 (41,2%)	43 (37,7%)	0,717
Курение, абс. (%)	7 (20,6%)	20 (17,5%)	0,687
Наркотики, абс. (%)	2 (5,9%)	1 (0,9%)	0,070
Сахарный диабет, абс. (%)	8 (23,5%)	15 (13,2%)	0,143
Артериальная гипертензия, абс. (%)	9 (26,5%)	48 (42,1%)	0,101
Цирроз, абс. (%)	34 (100,0%)	114 (100,0%)	1,000
Цирроз класса А, абс. (%)	17 (50,0%)	66 (57,9%)	0,416
Цирроз класса В, абс. (%)	15 (44,1%)	42 (36,8%)	0,445
Цирроз класса С, абс. (%)	2 (5,9%)	6 (5,3%)	0,889
Уровень АФП выше нормы (7,29 МЕ/мл), абс. (%)	22 (64,7%)	49 (43,0%)	***0,027***

ОБСУЖДЕНИЕ

Ежегодно в Свердловской области выявляется порядка 350 случаев ГЦР [1], при этом в половине случаев – на фоне ЦП [13]. В 2022 г. из 148 пациентов с ГЦР и ЦП только 34 (23%) были направлены в онкологический диспансер после скрининга. Одной из причин начала реализации пилотного проекта скрининга на базе Областного гепатологического центра явилось наблюдаемое отсутствие скрининга в рутинной практике в общей лечебной сети, несмотря на наличие нормативной базы и клинических рекомендаций [9].

Для повышения финансовой и организационной эффективности скрининговых программ активно обсуждается набор индивидуальных методов их реализации в зависимости от стратификации риска ГЦР. Целесообразно

● ***Таблица 2.*** Распределение по стадиям по Барселонской системе, частота назначения лечения и одногодичная общая выживаемость пациентов с ГЦР на фоне цирроза печени, выявленных при скрининге и без скрининга
● ***Table 2.*** BCLC stages stratification, specific treatment incidence and one-year survival rate among cirrhosis patients with HCC with and without screening

Характеристика	ГЦР на фоне ЦП после скрининга	ГЦР на фоне ЦП без скрининга	ОШ (95% ДИ)	P
Всего, абс.	34	114		
Стадия BCLC A, абс. (%)	11 (32,4%)	14 (12,3%)	3,416 (1,374–8,491)	***0,007***
Стадия BCLC B, абс. (%)	6 (17,6%)	20 (17,5%)	1,007 (0,369–2,752)	0,989
Стадия BCLC C, абс. (%)	14 (41,2%)	38 (33,3%)	1,400 (0,638–3,073)	0,401
Стадия BCLC D, абс. (%)	3 (8,8%)	42 (36,8%)	0,166 (0,048–0,576)	***0,002***
Специализированное лечение, абс. (%)	30 (88,2%)	64 (56,1%)	5,859 (1,937–17,725)	***<0,001***
Живы более 12 мес., абс. (%)	27 (79,4%)	45 (39,5%)	5,914 (2,375–14,725)	***<0,001***

разделение пациентов по группам риска развития ГЦР и дальнейшее рутинное применение методик с большей чувствительностью и специфичностью, зачастую являющихся более затратными для пациентов из групп высокого и крайне высокого риска, а также уменьшение временных интервалов между обследованиями для пациентов из этих групп. Тогда как для пациентов из групп низкого риска развития ГЦР допустимы более длинные промежутки между визитами и применение менее технологичных методик [14, 15].

Одним из первых вопросов при расчете потребности в ресурсах (УЗИ, КТ, МРТ, АФП) для реализации скрининга встает вопрос количества человек, относящихся к группе риска по развитию ГЦР и нуждающихся в активном наблюдении. Так, если пациенты с вирусными гепатитами вносятся в федеральный регистр, то аналогичного регистра для больных ЦП на федеральном уровне не существует [16]. Этим также можно объяснить большее число пациентов с вирусным гепатитом С в группе скрининга в нашем исследовании. Часть пациентов с установленным диагнозом рака печени вне скрининга, к сожалению, одновременно с онкологическим диагнозом узнавали о своем фоновом заболевании – вирусном гепатите и ЦП. Поэтому говорить о возможности 100% охвата скринингом в реальной практике не приходится. Однако это наталкивает на мысль о необходимости более активного выявления вирусного гепатита С среди здорового населения [17].

При активном наблюдении значение уровня АФП выше нормы является основанием для выполнения КТ печени с контрастированием. Это могло стать причиной большего числа пациентов с высоким уровнем АФП

в группе ГЦР после скрининга. Стоит отметить, что уровень АФП также является плохим прогностическим фактором в отношении ОВ при ГЦР, но это не отразилось на результатах исследования. Для пациентов с негативным АФП и небольшими опухолями для облегчения диагностики нужны биомаркеры с большей чувствительностью и специфичностью, например такие как аномальный протромбин (PIVKA-II, белок, индуцируемый отсутствием витамина К/антагониста-II) [18]. С 1984 г., когда Liebman et al. впервые предложили PIVKA-II, он все чаще используется в качестве специфического биомаркера рака печени. В настоящее время PIVKA-II указан как важный индикатор для диагностики ГЦР в рекомендациях Японского общества гепатологов [19] и в Китайском руководстве по профилактике и лечению хронического вирусного гепатита В [20].

В ходе скрининга диагноз ГЦР устанавливался на более ранних стадиях. Примечательно, что максимальное влияние было на удельный вес стадии А, стадии, при которой возможно радикальное хирургическое лечение. Активное наблюдение за группой риска привело также к обращению пациентов в онкологический диспансер в лучшем общем соматическом состоянии. ECOG статус является одним из факторов, который учитывается при стадировании. Высокий класс ЦП по Чайлд-Пью и/или 2–3 балла по ECOG ограничивали возможности противоопухолевого лечения [3].

В результате ранней диагностики и лучшего общего состояния показатель одногодичной ОВ в группе без скрининга был ниже. Полученный в исследовании во 2-й группе низкий показатель ОВ характерен для стран без скрининговых программ и с низкой доступностью противоопухолевого лечения [21]. Наоборот, реализация скрининга на национальном уровне ведет к росту продолжительности жизни больных ГЦР в популяции в целом [22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведение скрининга ГЦР в группах риска улучшает показатели ранней диагностики, повышает вероятность получения пациентами специализированного противоопухолевого лечения, повышает показатель одногодичной ОВ больных ГЦР. Необходимо расширение регистра пациентов, подлежащих скринингу, усиление контроля за реализацией скрининга не только в специализированных центрах, но и в повседневной практике медицинскими организациями в общей лечебной сети.

Поступила / Received 20.11.2023
Поступила после рецензирования / Revised 19.01.2024
Принята в печать / Accepted 26.04.2024

Список литературы / References

1. Каприн АД, Старинский ВВ, Шахзадова АО (ред.). *Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2022. 252 с. Режим доступа: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/11/zlokachestvennye-novoobrazovaniya-v-rossii-v-2021-g_zabolevaemost-i-smertnost.pdf.
2. Каприн АД, Старинский ВВ, Шахзадова АО (ред). *Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2022. 239 с. Режим доступа: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2023/08/sop-2022-el.versiya_compressed.pdf.
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.
4. Sugawara Y, Hibi T. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma. *Biosci Trends*. 2021;15(3):138–141. https://doi.org/10.5582/bst.2021.01094.
5. Philips CA, Rajesh S, Nair DC, Ahamed R, Abduljaleel JK, Augustine P. Hepatocellular Carcinoma in 2021: An Exhaustive Update. *Cureus*. 2021;13(11):e19274. https://doi.org/10.7759/cureus.19274.
6. Lazzaro A, Hartshorn KL. A Comprehensive Narrative Review on the History, Current Landscape, and Future Directions of Hepatocellular Carcinoma (HCC) Systemic Therapy. *Cancers (Basel)*. 2023;15(9):2506. https://doi.org/10.3390/cancers15092506.
7. Johnson P, Berhane S, Kagebayashi C, Satomura S, Teng M, Fox R et al. Impact of disease stage and aetiology on survival in hepatocellular carcinoma: implications for surveillance. *Br J Cancer*. 2017;116(4):441–447. https://doi.org/10.1038/bjc.2016.422.
8. Choi DT, Kum HC, Park S, Ohsfeldt RL, Shen Y, Parikh ND, Singal AG. Hepatocellular Carcinoma Screening Is Associated With Increased Survival of Patients With Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(5):976–987.e4. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.10.031.
9. Бредер ВВ, Алиханов РБ, Багненко СС, Бессонова ЕН, Исаков ВА, Кудашкин НЕ и др. Скрининг и ранняя диагностика гепатоцеллюлярного рака, и оптимизация методов диагностической визуализации: обзор литературы и заключение совета экспертов. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(5):16–23. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-5-16-23.
Breder VV, Alikhanov RB, Bagnenko SS, Bessonova EN, Isakov VA, Kudashkin NE et al. Screening and Early Diagnosis of Hepatocellular Cancer and Optimization of Diagnostic Imaging Techniques: A Review and Conclusion of the Expert Panel. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(5):16–23. (In Russ.) https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-5-16-23.
10. Бредер ВВ, Виршке ЭР, Кудашкин НЕ, Базин ИС, Поддубская ЕВ, Медведева БМ и др. Факторы прогноза выживаемости больных гепатоцеллюлярным раком в российской популяции пациентов. Опыт российского онкологического научного центра имени Н.Н. Блохина. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. 2016;27(2):75–82. Режим доступа: https://cyberleninka.ru/article/n/faktory-prognoza-vyzhivaemosti-bolnyh-gepatotsellyulyarnym-rakom-v-rossiyskoy-populyatsii-patsientov-opyt-rossiyskogo.
Breder VV, Virshke ER, Kudashkin NE, Bazin IS, Poddubskaya EV, Medvedeva BM et al. Predictors of survival in patients hepatocellular carcinoma the Russian population. Experience Russian cancer research center of N.N. Blokhin. *Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS*. 2016;27(2):75–82. (In Russ.) Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/faktory-prognoza-vyzhivaemosti-bolnyh-gepatotsellyulyarnym-rakom-v-rossiyskoy-populyatsii-patsientov-opyt-rossiyskogo.
11. Чекмазов ИА, Иваников ИО, Сапронов ГВ, Кириллова НЧ, Виноградова НН. Рак печени: этиология, патогенез, итоги длительного клинико-эпидемиологического наблюдения. *Доказательная гастроэнтерология*. 2019;8(1):5–15. https://doi.org/10.17116/dokgastro201980115.
Chekmazov IA, Ivanikov IO, Sapronov GV, Kirillova NCh, Vinogradova NN. Liver cancer: etiology, pathogenesis, results of long-term clinical and epidemiological observation. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2019;8(1):5–15. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/dokgastro201980115.
12. Петкау ВВ, Бессонова ЕН, Бредер ВВ, Тарханов АА, Киселева КЕ. Влияние мультидисциплинарного подхода и маршрутизации пациентов на результаты лечения больных гепатоцеллюлярным раком. *Злокачественные опухоли*. 2023;13(2):5–11. https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-2-1.
Petkau VV, Bessonova EN, Breder VV, Tarkhanov AA, Kiseleva KE. Impact of a multidisciplinary approach and patient routing on the outcomes of treatment of patients with hepatocellular cancer. *Malignant Tumors*. 2023;13(2):5–11. (In Russ.) https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-2-1.
13. Петкау ВВ, Бессонова ЕН, Бредер ВВ, Киселев ЕА, Киселева КЕ. Общая выживаемость пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой различной этиологии. *Практическая онкология*. 2023;24(1):70–79. https://doi.org/10.31917/2401071.
Petkau VV, Bessonova EN, Breder VV, Kiselev EA, Kiseleva KE. Overall survival of patients with hepatocellular carcinoma of different etiologies. *Practical Oncology*. 2023;24(1):70–79. (In Russ.) https://doi.org/10.31917/2401071.
14. Kutaiba N, Ardalan Z. Risk factors and screening intervals are crucial for evaluating the cost effectiveness of abbreviated MRI in HCC screening. *J Hepatol*. 2021;75(5):1258–1259. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.06.041.

15. Semmler G, Meyer EL, Kozbial K, Schwabl P, Hametner-Schreil S, Zanetto A et al. HCC risk stratification after cure of hepatitis C in patients with compensated advanced chronic liver disease. *J Hepatol*. 2022;76(4):812–821. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.11.025.
16. Ивашкин ВТ, Маевская МВ, Павлов ЧС, Федосьина ЕА, Бессонова ЕН, Пирогова ИЮ, Гарбузенко ДВ. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложнений цирроза печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(4):71–102. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-4-71-102.
Ivashkin VT, Mayevskaya MV, Pavlov CS, Fedosyina YA, Bessonova YN, Pirogova IYu, Garbuzenko DV. Treatment of liver cirrhosis complications: Clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(4):71–102. (In Russ.) https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-4-71-102.
17. Зайцев ИА, Мирошниченко ВА. Скрининг на вирусные гепатиты: актуальность проблемы и пути совершенствования (обзор литературы). *Актуальная инфектология*. 2017;5(2):71–77. Режим доступа: https://www.mif-ua.com/archive/article/44779.
Zaytsev IA, Miroshnichenko VA. Screening for viral hepatitis: the relevance of the problem and ways of improving (literature review). *Actual Infectology*. 2017;5(2):71–77. (In Russ.) Available at: https://www.mif-ua.com/archive/article/44779.
18. Inagaki Y, Tang W, Makuuchi M, Hasegawa K, Sugawara Y, Kokudo N. Clinical and molecular insights into the hepatocellular carcinoma tumour marker des-γ-carboxyprothrombin. *Liver Int*. 2011;31(1):22–35. https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2010.02348.x.
19. Kudo M, Izumi N, Kokudo N, Matsui O, Sakamoto M, Nakashima O et al. Management of hepatocellular carcinoma in Japan: Consensus-Based Clinical Practice Guidelines proposed by the Japan Society of Hepatology (JSH) 2010 updated version. *Dig Dis*. 2011;29(3):339–364. https://doi.org/10.1159/000327577.
20. Hou J, Wang G, Wang F, Cheng J, Ren H, Zhuang H et al. Guideline of Prevention and Treatment for Chronic Hepatitis B (2015 Update). *J Clin Transl Hepatol*. 2017;5(4):297–318. https://doi.org/10.14218/JCTH.2016.00019.
21. Madduru D, Ijaq J, Dhar S, Sarkar S, Poondla N, Das PS et al. Systems Challenges of Hepatic Carcinomas: A Review. *J Clin Exp Hepatol*. 2019;9(2):233–244. https://doi.org/10.1016/j.jceh.2018.05.002.
22. Samant H, Amiri HS, Zibari GB. Addressing the worldwide hepatocellular carcinoma: epidemiology, prevention and management. *J Gastrointest Oncol*. 2021;12(Suppl. 2):S361–S373. https://doi.org/10.21037/jgo.2020.02.08.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **В.В. Петкау, Е.Н. Бессонова**
Концепция и дизайн исследования – **В.В. Петкау, Е.Н. Бессонова**
Написание текста – **В.В. Петкау, Е.Н. Бессонова**
Сбор и обработка материала – **В.В. Петкау, А.А. Тарханов, М.В. Карташов**
Анализ материала – **В.В. Петкау, А.А. Тарханов**
Статистическая обработка – **В.В. Петкау, А.А. Тарханов**
Редактирование – **В.В. Петкау, Е.Н. Бессонова, А.А. Тарханов, М.А. Анашкина**

Contribution of the authors:

Concept of the article – **Vladislav V. Petkau, Elena N. Bessonova**
Study concept and design – **Vladislav V. Petkau, Elena N. Bessonova**
Text development – **Vladislav V. Petkau, Maria A. Anashkina**
Collection and processing of material – **Vladislav V. Petkau, Andrey A. Tarkhanov, Maksim V. Kartashov**
Material analysis – **Vladislav V. Petkau, Andrey A. Tarkhanov**
Statistical processing – **Vladislav V. Petkau, Andrey A. Tarkhanov**
Editing – **Vladislav V. Petkau, Elena N. Bessonova, Andrey A. Tarkhanov, Maria A. Anashkina**

Информация об авторах:

Петкау Владислав Владимирович, заместитель главного врача по лекарственной терапии, Свердловский областной онкологический диспансер; 620036, Россия, Екатеринбург, ул. Соболева, д. 29; к.м.н., доцент кафедры онкологии и лучевой диагностики, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; vpetkau@yandex.ru
Бессонова Елена Николаевна, д.м.н., главный внештатный специалист-гастроэнтеролог Министерства здравоохранения Свердловской области, руководитель областного гепатологического центра, заведующая гастроэнтерологическим отделением, Свердловская областная клиническая больница №1; 620102, Екатеринбург, ул. Волгоградская, 185; доцент кафедры терапии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3; benbessonova@yandex.ru
Тарханов Андрей Андреевич, заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, Свердловский областной онкологический диспансер; 620039, Екатеринбург, ул. Соболева, 29; andrey.tarkhanov@gmail.com
Карташов Максим Викторович, руководитель диагностической службы, Свердловский областной онкологический диспансер; 620039, Екатеринбург, ул. Соболева, 29; mvkartashov@gmail.com
Анашкина Мария Александровна, врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения; Свердловская областная клиническая больница №1; 620102, Россия, Екатеринбург, ул. Волгоградская, д. 185; anashkina.gastro.ekb@gmail.com

Information about the authors:

Vladislav V. Petkau, Deputy Chief Physician for Drug Therapy, Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary; 29, Sobolev St., Ekaterinburg, 620036, Russia; Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Oncology and Radiation Diagnostics, Ural State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; vpetkau@yandex.ru
Elena N. Bessonova, Dr. Sci. (Med.), Chief Freelance Gastroenterologist of the Ministry of Health of the Sverdlovsk Region, Head of the Regional Hepatology Center, Head of the Gastroenterology Department, Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1; 185, Volgogradskaya St., Ekaterinburg, 620102, Russia; Associate Professor, Department of Therapy, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining, Ural State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; benbessonova@yandex.ru
Andrey A. Tarkhanov, Head of the Department of X-ray Surgical Methods of Diagnosis and Treatment, Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary; 29, Sobolev St., Ekaterinburg, 620036, Russia; andrey.tarkhanov@gmail.com
Maksim V. Kartashov, Head of Diagnostic Service, Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary; 29, Sobolev St., Ekaterinburg, 620036, Russia; mvkartashov@gmail.com
Maria A. Anashkina, Gastroenterologist, Gastroenterology Department, Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1; 185, Volgogradskaya St., Ekaterinburg, 620102, Russia; anashkina.gastro.ekb@gmail.com

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-250

Клинический случай / Clinical case

Применение трастузумаба дерукстекана у пациента с метастатическим HER2-позитивным раком желудка в качестве 4-й линии лечения

А.Л. Корниецкая✉, https://orcid.org/0000-0003-0092-0459, kornietskaya@mail.ru
С.Ф. Евдокимова, https://orcid.org/0000-0002-1993-3842, evdokimova.sevindzh@gmail.com
Л.В. Болотина, https://orcid.org/0000-0003-4879-2687, lbolotina@yandex.ru
А.А. Феденко, https://orcid.org/0000-0003-4927-5585, fedenko@eesg.ru
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
Рак желудка (РЖ) является одним из наиболее агрессивных и неблагоприятно текущих злокачественных новообразований, занимающих пятое и четвертое места в структуре онкологической заболеваемости и смертности соответственно. Гиперэкспрессия рецептора эпидермального фактора роста человека 2 (HER2-neu) выявляется примерно у 20% больных с распространенным РЖ, что позволило успешно применять трастузумаб в комбинации с химиотерапией (ХТ) у этой когорты пациентов. Развитие резистентности к трастузумабу является серьезной проблемой, требующей поиска и разработки новых препаратов, нацеленных на блокаду HER2-neu. Трастузумаб дерукстекан представляет собой конъюгат «антитело – лекарственное средство», состоящий из антитела к рецептору HER2-neu и ингибитора топоизомеразы, связанных между собой расщепляемым линкером на основе тетрапептида. Препарат доказал свою эффективность в качестве монотерапии для лечения пациентов с метастатической или местно-распространенной HER2-положительной аденокарциномой желудка или кардиоэзофагеального перехода (КЭП) во 2-й и последующих линиях лечения. В приведенном клиническом случае представлен пациент 57 лет с аденокарциномой КЭП с метастатическим поражением печени, отдаленных лимфатических узлов и наличием гиперэкспрессии HER2-neu. После стандартной первой линии лекарственного лечения по схеме XELOX с трастузумабом пациенту было выполнено хирургическое лечение с последующим проведением послеоперационной химиотерапии по схеме FOLFOX в комбинации с трастузумабом. Однако по завершении условно адъювантного этапа было отмечено прогрессирование опухолевого процесса, в связи с чем больному проведена вторая линия лекарственного лечения по схеме FOLFIRI в комбинации с рамуцирумабом в течение 4 мес. Учитывая отрицательную динамику, следующим этапом проведено 3 введения иммунотерапии ниволумабом, что в конечном итоге привело к развитию аутоиммунного гепатита и бурному прогрессированию заболевания. Практически последней надеждой пациенту было начато введение трастузумаба дерукстекана, что позволило добиться объективного ответа, а также улучшения клинического состояния пациента, что привело к достижению максимально продолжительной выживаемости без прогрессирования (ВБП).

Ключевые слова: рак желудка, кардиоэзофагеальный переход, трастузумаб дерукстекан, химиотерапия, HER2-neu, резистентность к трастузумабу, клинический случай

Для цитирования: Корниецкая АЛ, Евдокимова СФ, Болотина ЛВ, Феденко АА. Применение трастузумаба дерукстекана у пациента с метастатическим HER2-позитивным раком желудка в качестве 4-й линии лечения. *Медицинский совет*. 2024;18(10):145–150. https://doi.org/10.21518/ms2024-250.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Fourth-line Trastuzumab deruxtecan in HER2-positive metastatic gastric cancer

Anna L. Kornietskaya✉, https://orcid.org/0000-0003-0092-0459, kornietskaya@mail.ru
Sevindzh F. Evdokimova, https://orcid.org/0000-0002-1993-3842, evdokimova.sevindzh@gmail.com
Larisa V. Bolotina, https://orcid.org/0000-0003-4879-2687, lbolotina@yandex.ru
Alexander A. Fedenko, https://orcid.org/0000-0003-4927-5585, fedenko@eesg.ru
Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia

Abstract
Gastric cancer (GC) is one of the most aggressive and unfavorably ongoing malignant neoplasms, occupying the fifth and fourth places in the structure of oncological morbidity and mortality, respectively. Overexpression of the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2-neu) is detected in about 20% of patients with advanced GC, which made it possible to successfully use trastuzumab in combination with chemotherapy (CT) in this cohort of patients. The development of resistance to trastuzumab is

© Корниецкая АЛ, Евдокимова СФ, Болотина ЛВ, Феденко АА, 2024

a serious problem that requires research and development of new therapy targeted to blockHER2-neu. Trastuzumab deruxtecan is an antibody–drug conjugate consisting of an antibody to the HER2-neu receptor and a topoisomerase inhibitor linked by a cleavable tetrapeptide-based linker. The drug has proven its effectiveness as a monotherapy for the treatment of patients with metastatic or locally advanced HER2-positive gastric adenocarcinoma or cardio esophageal junction in the 2nd and subsequent lines of treatment. In the above clinical case a 57-year-old patient with CEC adenocarcinoma with metastatic liver damage, distant lymphnodes and the presence of HER2-neu overexpression is presented. After the standard first-line drug treatment according to the XELOX scheme with trastuzumab, the patient underwent surgical treatment followed by postoperative chemotherapy according to the FOLFOX scheme in combination with trastuzumab. Given the negative dynamics, the next step was 3 injections of nivolumab immunotherapy, which eventually led to the development of autoimmune hepatitis and rapid progression of the disease. Almost the last hope for the patient was the introduction of trastuzumab deruxtecan, which allowed for an objective response, as well as an improvement in the patient's clinical condition, which led to the achievement of the longest possible progression-free survival (PFS).

Keywords: gastric cancer, esophagogastric junction cancer, trastuzumab deruxtecan, chemotherapy, HER2-neu, trastuzumab resistance, case report

For citation: Kornietskaya AL, Evdokimova SF, Bolotina LV, Fedenko AA. Fourth-line Trastuzumab deruxtecan in HER2-positive metastatic gastric cancer. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(10):145–150. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-250.

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

ВВЕДЕНИЕ

В 2022 г. в Российской Федерации было зарегистрировано 33 092 новых случая РЖ и КЭП, а смертность от данной нозологии занимает 2-е место среди всех злокачественных новообразований [1, 2]. Амплификация гена или гиперэкспрессия рецептора HER2/neu на опухолевых клетках, по данным разных авторов, встречается у 7–34% пациентов [3, 4]. Несмотря на то что прогностическая роль позитивного статуса HER2/neu является противоречивой, ряд авторов связывают его с ухудшением прогноза и агрессивным течением заболевания [5, 6]. На сегодняшний день стандартом лекарственного лечения пациентов с метастатическим РЖ (мРЖ) с наличием гиперэкспрессии HER2/neu в 1-й линии является комбинация антиHER2-моноклонального антитела трастузумаба с фторпиримидинами и платисодержащим агентом. Согласно исследованию ToGA, добавление трастузумаба к цитостатикам привело к достоверному увеличению частоты объективного ответа (ЧОО) с 34 до 47%, медиана времени до прогрессирования увеличилась с 5,5 до 6,7 мес. (HR 0,71, 95% ДИ 0,59–0,81, p = 0,0002), и впервые за долгое время медиана общей выживаемости (ОВ) – с 11,1 до 13,8 мес. (HR 0,74, 95% ДИ 0,6–0,91, p = 0,0046) [7]. Однако после прогрессирования опухолевого процесса на первой линии антиHER2-терапии остальные таргетные препараты из данной группы не продемонстрировали своей эффективности [8–11]. Как комбинация паклитаксела с лапатинибом в рамках 2-й линии терапии распространенного HER2-позитивного РЖ в исследовании TyTAN, так и применение режима CAPOX в сочетании с лапатинибом в качестве 1-й линии лечения в исследовании TRIO-013/LOGiC не привело к статически достоверному улучшению ОВ [10, 11].

Определенные надежды были связаны с возможностью использования конъюгата «антитело – лекарственный препарат», которым является трастузумаб-эмтанзин (T-DM1). Механизм действия препарата обеспечивает избирательную доставку цитотоксического агента к опухолевым клеткам-мишеням, что позволило добиться значимого увеличения ВБП и ОВ у предлеченных пациентов с метастатическим раком молочной железы (РМЖ) в исследовании EMILIA [12]. Однако применение T-DM1 у пациентов с HER2-позитивным раком желудка не увенчалось успехом, медианы общей (мОВ) и ВБП не различались между группами (мОВ составила 7,9 мес. в группе T-DM1 и 8,6 мес. в группе с таксансодержащим химиопрепаратом (ОР 1,15; p = 0,86), БРВ – 2,7 мес. в группе T-DM1 по сравнению с 2,9 мес. соответственно) согласно исследованию GATSBY [8]. Подгрупповой анализ не позволил выделить какую-либо приоритетную когорту больных, включая подгруппы с HER2-neu 3+, для которой назначение T-DM1 оказалось бы эффективным.

Наиболее вероятной причиной неэффективности использования антиHER2-терапии во второй линии лекарственного лечения после прогрессирования на трастузумабе, а также остальных препаратов данной группы является гетерогенность экспрессии терапевтической мишени при РЖ, а также изменение или потеря гиперэкспрессии и/или амплификации HER2 при прогрессировании заболевания в связи с изменением молекулярного профиля опухоли [7, 9].

Трастузумаб дерукстекан (T-DXd) является новым конъюгатом, состоящим из гуманизированного моноклонального антитела иммуноглобулина G1 к рецептору HER2/neu, ингибитора топоизомеразы I и расщепляемого линкера на основе тетрапептида, который связывает первые два компонента. Данный лекарственный препарат продемонстрировал эффективность как во второй, так и в более поздних линиях лечения РМЖ с гиперэкспрессией HER2neu, а также для подтипов с низкой экспрессией рецептора HER2 [13, 14]. Начав изучение коньюгата в отношении РМЖ, в последующем исследователи расширили спектр нозологий, для которых была апробирована эффективность этого лекарственного средства. В исследовании DESTINY-Gastric01 была продемонстрирована значимая

эффективность применения T-DXd у пациентов с метастатическим HER2-позитивным РЖ, которые получили не менее 2 предшествующих линий лечения [15]. Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 на две группы. В первой группе проводилась терапия трастузумабом дерукстеканом, во второй группе – химиотерапия по выбору врача (иринотекан или паклитаксел). Согласно результатам исследования ЧОО составила 51% в группе получавших трастузумаб дерукстекан по сравнению с 14% в группе контроля ($p < 0,001$) при медиане длительности ответа 11,3 и 3,9 мес., а также значимом улучшении ОВ, медиана которой составила 12,5 против 8,4 мес. соответственно.

Таким образом, в 2019 г. T-DXd был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов для лечения пациентов с HER2-позитивным диссеминированным РЖ во второй и последующих линиях лечения.

Представленный клинический случай демонстрирует результат лечения пациента, получавшего терапию трастузумабом дерукстеканом в качестве четвертой линии терапии. Использованный вариант терапии привел к достижению частичного ответа и улучшению качества жизни больного при отсутствии значимых нежелательных явлений.

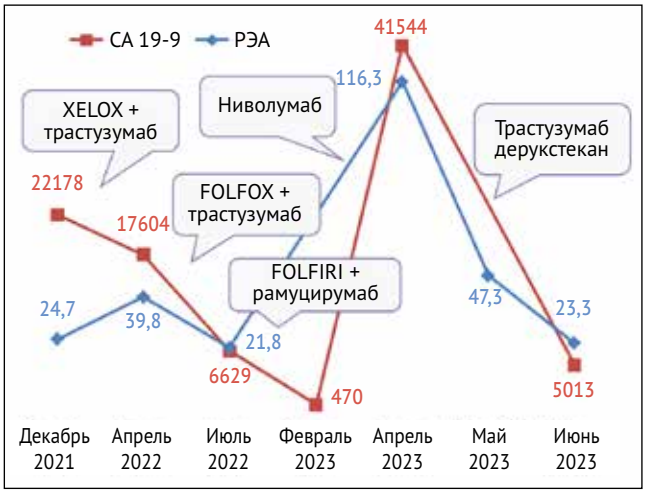
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент К. 57 лет в октябре 2021 г. отметил появление приступообразных болей в эпигастральной области, а также снижение массы тела на 5–7 кг в течение месяца. При обследовании по данным эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) выявлен опухолевый инфильтрат на расстоянии 35 см от резцов, суживающий просвет на 1/2 с распространением на розетку кардии, субкардиальный отдел желудка. Произведена биопсия опухолевого образования. Морфологическое заключение: морфологическая картина соответствует тубулярной умеренно дифференцированной аденокарциноме. Пациенту 21.01.2022 г. с целью дообследования выполнена позитронно-эмиссионная компьютерная томография (ПЭТ-КТ), по данным которой обнаружено опухолевое образование в кардиальном отделе желудка с распространением на пищевод, а также метастатическое поражение парагастральных и парааортальных лимфатических узлов (л/у), метастатические очаги в печени. При первичном определении уровня опухолевых маркеров 24.12.2021 г.: СА 19-9 составил 22 178 ед/мл, раковоэмбриональный антиген (РЭА) – 24,7 нг/мл (*рис. 1*). Таким образом, установлен клинический диагноз: рак кардиального отдела желудка с переходом на абдоминальный отдел пищевода cT3N3bM1 (печень, лимфатические узлы), IV стадия.

27.01.2022 г. проведен 1-й курс ХТ по схеме XELOX. После получения результатов иммуногистохимического (ИГХ) исследования, где была обнаружена гиперэкспрессия HER2/neu (HER2/neu – 3+, PD-L1 SP263 (TPS) – 0%, MSS), к цитостатикам был добавлен таргетный препарат трастузумаб. С 17.02.2022 г. по 26.04.2022 г. проведено 3 курса ХТ по схеме XELOX в комбинации с трастузумабом. По данным контрольного обследования (ПЭТ-КТ) от 04.2022 г. отмечено

Рисунок 1. Динамика опухолевых маркеров на различных схемах лекарственного лечения

Figure 1. Dynamics of tumor markers in treatment regimens



уменьшение размеров очагов в печени и опухолевого образования в желудке. Опухолевый маркер СА 19-9 снизился до 17 604 ед/мл, а РЭА увеличился до 39,8 нг/мл.

25.05.2022 г. по месту жительства пациенту выполнено хирургическое вмешательство в объеме левосторонней гемигепатэктомии, холецистостомии, атипичной резекции 5, 7, 8-го сегментов печени, трансхиатальной субтотальной эзофагогастрэктомии, субтотальной проксимальной резекции желудка, лимфаденэктомии, эзофагостомии, концевой гастростомии.

По данным планового морфологического исследования послеоперационного материала установлена умеренно дифференцированная аденокарцинома кардиального отдела желудка со слабовыраженным регрессом опухоли, в краях резекции без опухолевого роста определяются метастазы в 21 из 38 регионарных л/у. Также отмечаются метастазы аденокарциномы в 5-м, 8-м сегментах печени.

По результату ИГХ резидуальной опухоли обнаружена гиперэкспрессия HER2/neu, PD-L1 SP263 (TPS) – 0%, MSS-статус. Пациенту продолжено проведение противоопухолевого лекарственного лечения, и с 04.07.2022 г. по 15.08.2022 г. проведено 4 курса ХТ по схеме «FOLFOX6 + трастузумаб». На фоне терапии в динамике отмечено снижение опухолевых маркеров: СА 19-9 до 6 629 Ед/мл, РЭА до 21,8 нг/мл.

Однако через 2 нед. после завершения химиотерапии при контрольной ПЭТ-КТ от 02.09.2022 г. зарегистрировано прогрессирование заболевания в виде продолженного роста первичной опухоли в стенках резецированного желудка до 10 х 14 мм SUV_{max} = 3,42 и появления новых очагов в печени. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) выявлены метастатические очаги в 8-м сегменте печени до 47 мм, на границе 8-го и 1-го сегментов – до 50 мм, 6-го и 7-го сегментов – 31 мм.

С 13.09.2022 г. по 25.10.2022 г. проведено 4 курса второй линии лекарственного лечения по схеме «FOLFIRI + рамуцирумаб».

Проведенное инструментальное обследование (МРТ органов брюшной полости) 05.11.2022 г. определило

уменьшение размеров образований в печени: S8 с 45 до 37 мм, S7/8 с 48 до 29 мм, S6 с 30 до 20 мм, небольшое образование в S6 более не визуализируется.

С 28.11.2022 г. по 09.01.2023 г. проведено дополнительно 4 курса по прежней схеме, на фоне чего отмечено дальнейшее снижение опухолевого маркера СА 19-9 до 470 нг/мл к февралю 2023 г.

Тем не менее по завершении второй линии лекарственного лечения было зафиксировано прогрессирование опухолевого процесса в виде увеличения в размерах и уровня накопления радиофармацевтического препарата в образовании желудка, очагов в печени, а также появления очага в области лапаротомного рубца.

С 06.02.2023 г. по 06.03.2023 г. пациенту проведена третья линия лекарственного лечения с использованием иммунотерапевтического агента ниволумаба в дозе 240 мг каждые 2 нед. (3 введения).

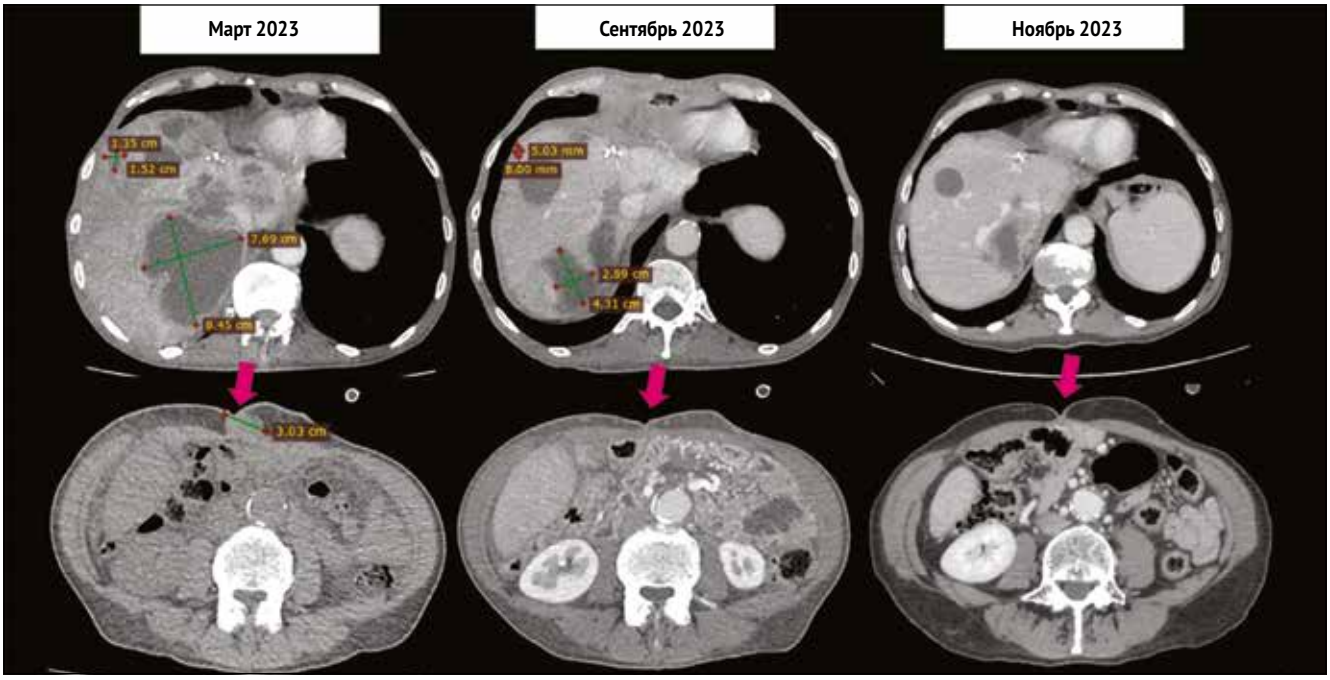
При контроле биохимического анализа крови отмечено увеличение печеночных ферментов свыше 15 раз верхней границы нормы, что расценено как проявление аутоиммунного гепатита 3-й степени тяжести. По данным контрольного обследования зафиксировано бурное прогрессирование опухолевого процесса в виде увеличения количества и размеров очагов в печени, появления множественных увеличенных л/у в брюшной полости и малом тазу, а также очага в пупочной области размером до 34 мм и значимое ухудшение общего состояния пациента. На фоне терапии глюкокортикостероидами в дозе 2 мг/кг/сут отмечена нормализация показателей печеночных ферментов.

Таким образом, учитывая данные инструментального обследования, свидетельствующие о неэффективности иммунотерапии, и степень развившихся нежелательных явлений, которые не только требовали прекращения терапии ниволумабом, но и предполагали невозможность продолжения данного лечения в последующем после купирования токсических реакций, было принято решение о смене режима лекарственного лечения. Принимая во внимание наличие у пациента гиперэкспрессии HER2neu и результаты проведенных рандомизированных клинических исследований, подтверждающих эффективность трастузумаба дерукстекана во второй и последующих линиях терапии пациентов с метастатическим HER2-позитивным РЖ, онкологическим консилиумом сделано заключение о том, что единственно возможным вариантом лечения является попытка терапии данным препаратом.

С 24.03.2023 г. начата 4-я линия лекарственного лечения трастузумабом дерукстеканом. При контроле уровня опухолевых маркеров отмечено снижение РЭА до 47,3 нг/мл (до начала терапии T-DXd 116,28 нг/мл), а через два месяца зафиксирована значительная положительная динамика по данным КТ: очаги в печени уменьшились, а метастатический очаг в пупочной области перестал визуализироваться (*рис. 2*). На фоне проводимой терапии отмечено улучшение общего состояния пациента и уменьшение болевого синдрома.

Пациенту продолжена терапия трастузумабом дерукстеканом с удовлетворительной переносимостью и стабилизацией достигнутого эффекта. Однако в сентябре 2023 г. в связи с развитием судорожного приступа с последующей потерей сознания пациенту выполнена МРТ головного мозга (ГМ), по данным которой в дорзальном отделе левой лобной доли парасагитально выявлено округлое опухолевое образование размерами до 30 х 23 мм с зоной перифокального отека протяженностью до 113 мм, деформирующее левый боковой желудочек. При этом экстракраниальные очаги продолжали уменьшаться в размерах (*рис. 3*).

Рисунок 2. Компьютерная томография динамики метастатических очагов в печени и очага в пупочной области
Figure 2. Dynamics of metastatic foci in the liver and a focus in the umbilical region by computed tomography



С 03.10.2023 г. по 05.10.2023 г. проведена лучевая терапия на аппарате «Кибернож» на область единичного очага в дорзальном отделе левой лобной доли со средней дозой 8 Гр, 3 фракции (GTV + 0 mm) до СОД 24 Гр.

Принимая во внимание нарастающую положительную динамику по экстракраниальным очагам, проведенное локальное лечение на солитарный очаг в ГМ, фактическое отсутствие резервов лекарственного лечения, пациенту было рекомендовано продолжение терапии по прежней схеме.

При контрольном обследовании в ноябре 2023 г. отмечено дальнейшее нарастание положительной динамики в виде уменьшения размеров опухолевых очагов в печени, а также исчезновения некоторых из них. Продолжено введение трастузумаба дерукстекана. Очередное обследование запланировано на январь 2024 г.

Однако 12 января 2024 г. наступила внезапная смерть пациента с большей долей вероятности в связи с тромбоэмболией легочной артерии.

Рисунок 3. МРТ головного мозга до и после проведенной лучевой терапии
Figure 3. Magnetic resonance imaging of brain before and after radiation tHERapy

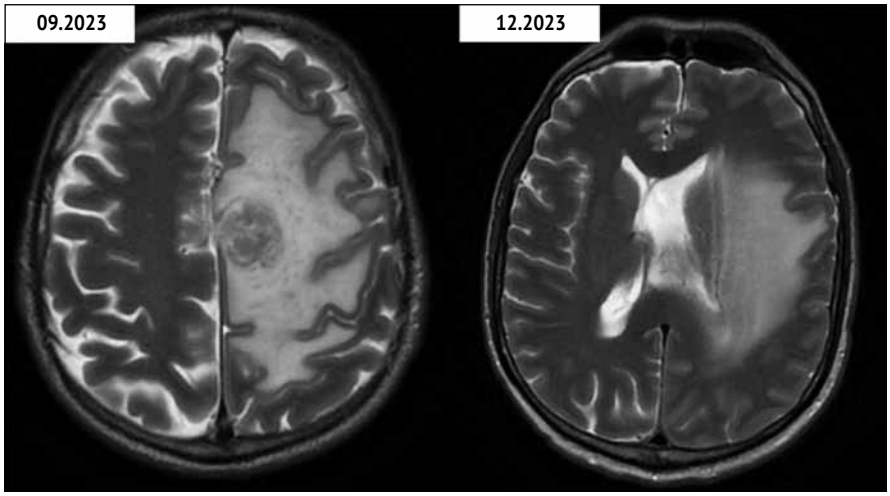
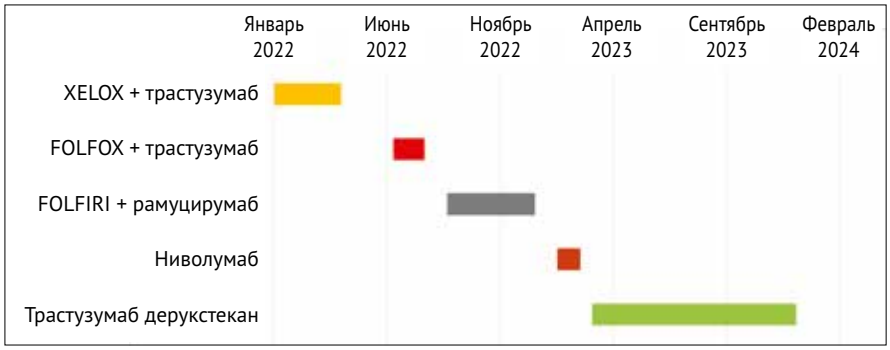


Рисунок 4. Характеристика течения заболевания
Figure 4. Timeline of treatment and disease characteristics



ОБСУЖДЕНИЕ

Метастатический рак желудка имеет крайне неблагоприятный прогноз, что трансформируется в неудовлетворительные показатели выживаемости. По имеющимся статистическим данным, мОВ не достигает 1 года. Несомненно, идентификация новых мишеней и создание новых классов лекарственных препаратов позволяют существенно преодолеть данный рубеж [16]. Так, добавление трастузумаба в схему лечения при гиперэкспрессии рецептора или амплификации гена HER2-neu достоверно увеличивает ОВ. Однако при прогрессировании опухолевого процесса продолжение терапии трастузумабом во 2-й линии оказалось не более эффективным по сравнению с ХТ. Дальнейшие поиски привели к исследованию T-DXd – препарата класса «антитело – цитостатик» у пациентов с HER2-позитивным метастатическим РЖ в поздних линиях лечения. Более того, была продемонстрирована схожая эффективность данного лекарственного препарата вне зависимости от времени взятия биопсии – до начала трастузумаба, во время или после прогрессирования на таргетной терапии (ТТ). Как известно, потеря HER2-экспрессии после ТТ трастузумабом происходит в 30% случаев, однако в исследовании DESTINY-Gastric01 ребиопсия метастатических очагов не проводилась и исследовалась только первичная опухоль [17]. Также исследователями K. Shitara et al. было отмечено преимущество T-DXd независимо от количества копий ERBB2 в плазме крови при определении циркулирующих опухолевых дезоксирибонуклеиновых кислот [15].

В представленном клиническом случае было произведено повторное ИГХ-исследование послеоперационного материала после антиHER2-терапии и подтверждено сохранение положительного статуса HER2-neu. Однако следует отметить, что при развитии метастатического поражения головного мозга биопсия образования не выполнялась ввиду ослабленного общесоматического статуса пациента, а также риска развития осложнений. При этом пациент имел положительную динамику на терапии T-DXd по экстракраниальным очагам, которая сохранялась после локального лечения на единичный очаг в ГМ. Применение T-DXd в 4-й линии терапии обеспечило наибольшую продолжительность ответа, которая достигла 10 мес. (*рис. 4*).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленное нами клиническое наблюдение демонстрирует эффективность применения трастузумаба дерукстекана у пациента, ранее получившего три линии лекарственного лечения с коротким безрецидивным интервалом на каждой из схем, включая ТТ трастузумабом и иммунотерапию ниволумабом.

Поступила / Received 05.04.2024
Поступила после рецензирования / Revised 27.04.2024
Принята в печать / Accepted 04.06.2024

Список литературы / References

1. Каприн АД (ред.). *Злокачественные новообразования в России в 2022 году*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2023. Режим доступа: https://oms66.ru/upload/iblock/52d/6u9uo6ajmjooxfl8m738lck2qzog7lza/zno_2022.pdf.
2. 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.
3. Hofmann M, Stoss O, Shi D, Büttner R, Van De Vijver M, Kim W et al. Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study. *Histopathology.* 2008;52:797–805. https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2008.03028.x.
4. Nakada T, Sugihara K, Jikoh T, Abe Y, Agatsuma T. The Latest Research and Development into the Antibody-Drug Conjugate, [fam-] Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a), for HER2 Cancer THERapy. *Chem Pharm Bull (Tokyo).* 2019;67:173–185. https://doi.org/10.1248/cpb.c18-00744.
5. Gao X, Zhao L, Zhang N, Han W, Liu K, Yan J et al. Impact of HER2 on prognosis and benefit from adjuvant chemotHERapy in stage II/III gastric cancer patients: a multicenter observational study. *Int J Surg Lond Engl.* 2023;109:1330–1341. https://doi.org/10.1097/JS9.0000000000000370.
6. Motoshima S, Yonemoto K, Kamei H, Morita M, Yamaguchi R. Prognostic implications of HER2 heterogeneity in gastric cancer. *Oncotarget.* 2018;9(10):9262–9272. https://doi.org/10.18632/oncotarget.24265.
7. Bang Y-J, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A et al. Trastuzumab in combination with chemotHERapy versus chemotHERapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet.* 2010;376:687–697. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61121-X.
8. Thuss-Patience PC, Shah MA, Ohtsu A, Van Cutsem E, Ajani JA, Castro H et al. Trastuzumab emtansine versus taxane use for previously treated HER2-positive locally advanced or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (GATSBY): an international randomised, open-label, adaptive, phase 2/3 study. *Lancet Oncol.* 2017;18(5):640–653. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30111-0.
9. Tabernero J, Hoff PM, Shen L, Ohtsu A, Shah MA, Cheng K et al. Pertuzumab plus trastuzumab and chemotHERapy for HER2-positive metastatic gastric or gastro-oesophageal junction cancer (JACOB): final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2018;19:1372–1384. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30481-9.
10. Satoh T, Xu R-H, Chung HC, Sun G-P, Doi T, Xu J-M et al. Lapatinib Plus Paclitaxel Versus Paclitaxel Alone in the Second-Line Treatment of *HER2*-Amplified Advanced Gastric Cancer in Asian Populations: TyTAN – A Randomized, Phase III Study. *J Clin Oncol.* 2014;32(19):2039–2049. https://doi.org/10.1200/JCO.2013.53.6136.
11. Hecht JR, Bang Y-J, Qin SK, Chung HC, Xu JM, Park JO et al. Lapatinib in Combination With Capecitabine Plus Oxaliplatin in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Advanced or Metastatic Gastric, Esophageal, or Gastroesophageal Adenocarcinoma: TRIO-013/LOGiC-A Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2016;34:443–451. https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.6598.
12. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J et al. Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2012;367(19):1783–1791. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209124.
13. Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2022;387(1):9–20. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2203690.
14. Hurvitz SA, Hegg R, Chung W-P, Im S-A, Jacot W, Ganju V et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated results from DESTINY-Breast03, a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet.* 2023;401(10371):105–117. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02420-5.
15. Shitara K, Bang Y-J, Iwasa S, Sugimoto N, Ryu M-H, Sakai D et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Gastric Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(25):2419–2430. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004413.
16. Le DT, Ott PA, Korytowsky B, Le H, Le TK, Zhang Y et al. Real-world Treatment Patterns and Clinical Outcomes Across Lines of THERapy in Patients With Advanced/Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer. *Clin Colorectal Cancer.* 2020;19(1):32-38.e3. https://doi.org/10.1016/j.clcc.2019.09.001.
17. Seo S, Ryu M-H, Park YS, Ahn JY, Park Y, Park SR et al. Loss of HER2 positivity after anti-HER2 chemotHERapy in HER2-positive gastric cancer patients: results of the GASTric cancer HER2 reassessment study 3 (GASTHER3). *Gastric Cancer.* 2019;22(3):527–535. https://doi.org/10.1007/s10120-018-0891-1.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **А.Л. Корниецкая, А.А.Феденко**
Написание текста – **А.Л. Корниецкая, Л.В. Болотина**
Сбор и обработка материала – **С.Ф. Евдокимова**
Редактирование – **Л.В. Болотина**
Утверждение окончательного варианта статьи – **А.А. Феденко**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Anna L. Kornietskaya, Alexander A. Fedenko**
Text development – **Anna L. Kornietskaya, Larisa V. Bolotina**
Collection and processing of material – **Sevindzh F. Evdokimova**
Editing – **Larisa V. Bolotina**
Approval of the final version of the article – **Alexander A. Fedenko**

Согласие пациента на публикацию: пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patient signed informed consent regarding publishing the data.

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; SPIN-код: 2651-7158; kornietskaya@mail.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; 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 – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; SPIN-код: 2787-5414; lbolotina@yandex.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; SPIN-код: 9847-7668; fedenko@eesg.ru

Information about the authors:

Anna L. Kornietskaya, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of Department of Chemotherapy, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; kornietskaya@mail.ru

Sevindzh F. Evdokimova, Postgraduate Student, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; evdokimova.sevindzh@gmail.com

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; lbolotina@yandex.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; fedenko@eesg.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-244

Клинический случай / Clinical case

Рак легкого, ассоциированный с активирующей мутацией в 14-м экзоне гена *MET*

В.А. Кузьмина[1]✉, https://orcid.org/0000-0003-0181-2919, emeralld@yandex.ru
Е.В. Реутова[1], https://orcid.org/0000-0002-2154-3376, ereutova@rambler.ru
К.К. Лактионов[1,2], https://orcid.org/0000-0003-4469-502X, lkoskos@mail.ru
М.С. Ардзинба[1], https://orcid.org/0000-0002-8967-7987, merabii@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

В последние годы продолжается активный поиск и разработка новых терапевтических мишеней в отношении прогностически неблагоприятной группы пациентов с диссеминированным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ). Исследования показали, что возникновение рака легкого может быть связано с первичной мутацией драйверных генов, таких как *EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *BRAF*, *KRAS*, *RET*, *MET*, *HER2*, *NTRK1/2/3* и т.д., в норме отвечающих за физиологические процессы роста, пролиферации, дифференцировки. Открытие таргетных препаратов с высокой активностью в отношении некоторых мутаций привело к изменению парадигмы терапевтических подходов и улучшению прогноза у тщательно отобранной категории больных. Наличие активирующей мутации предопределяет клинико-морфологический портрет пациента. Одна из таких мутаций – мутация *MET* с пропуском 14-го экзона (*METex14* skipping mutation), выявляется, как правило, у пациентов старшей возрастной группы с диссеминированным опухолевым процессом, более агрессивным течением болезни и неудовлетворительным прогнозом при применении только стандартной химиотерапии. Представленный клинический случай демонстрирует возможность длительного контроля над заболеванием при сохранении удовлетворительного качества жизни у пожилой пациентки с НМРЛ, ассоциированным с мутацией *METex14*, а также подчеркивает важную роль и ценность метода секвенирования следующего поколения для персонализации терапии и получения новых сведений о потенциальных мишенях и эффективных молекул к ним в будущем.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, мутация *METex14*, таргетная терапия, капматиниб, GEOMETRY mono-1

Для цитирования: Кузьмина ВА, Реутова ЕВ, Лактионов КК, Ардзинба МС. Рак легкого, ассоциированный с активирующей мутацией в 14-м экзоне гена *MET*. *Медицинский совет*. 2024;18(10):153–160. https://doi.org/10.21518/ms2024-244.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Lung cancer associated with an activating mutation in the 14th exon of the *MET* gene

Valeriya A. Kuzmina[1]✉, https://orcid.org/0000-0003-0181-2919, emeralld@yandex.ru
Elena V. Reutova[1], https://orcid.org/0000-0002-2154-3376, ereutova@rambler.ru
Konstantin K. Laktionov[1,2], https://orcid.org/0000-0003-4469-502X, lkoskos@mail.ru
Merab A. Ardzinba[1], https://orcid.org/0000-0002-8967-7987, merabii@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

In recent years, the active search and development of new therapeutic agents for a prognostically unfavourable group of patients with disseminated non-small cell lung cancer (NSCLC) has continued. Studies show that the occurrence of lung cancer can be associated with mutations of driver genes such as *EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *BRAF*, *KRAS*, *RET*, *MET*, *HER2*, *NTRK1/2/3*, etc., in the normal processes of growth, proliferation, differentiation. The discovery of targeting drugs with high activity against certain mutations has led to a paradigm opening of therapeutic approaches and continued prognosis in serious disease. The presence of activating mutations predetermines the clinical and morphological profile of the patient. One of the random mutations – *MET* mutation with exon 14 skipping (*METex14*) is observed, as a rule, in patients of older age group, with disseminated tumour process, more aggressive course of the disease and poor prognosis with chemotherapy alone. This case provides an opportunity for long-term disease control while maintaining satisfactory quality of life in an elderly patient with NSCLC associated with METex14 mutations, as well as providing a major role and method for obtaining next-generation value for personalisation of therapy and new insights into the scientific targets and the future use of molecules to them.

© Кузьмина ВА, Реутова ЕВ, Лактионов КК, Ардзинба МС, 2024

Keywords: non-small cell lung cancer, *METex14* mutation, targeted therapy, capmatinib, GEOMETRY mono-1

For citation: Kuzmina VA, Reutova EV, Laktionov KK, Ardzinba MA. Lung cancer associated with an activating mutation in the 14th exon of the *MET* gene. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(10):153–160. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-244.

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

ВВЕДЕНИЕ

Ген *MET* (mesenchymal-epithelial transition factor), расположенный на хромосоме 7q31, кодирует тирозинкиназный рецептор, лигандом которого является фактор роста гепатоцитов (HGF/SF) [1, 2]. Связывание с рецептором вызывает в клетке сложный каскад сигналов, затрагивающих пути MAPK, PI3K, STAT, NFκ-B, ведущих в конечном счете к митогенным и локомоторным эффектам, к таким как изменение морфологии клеток, ремоделирование межклеточных и клеточно-матриксных взаимодействий, инициация эпителиально-мезенхимального перехода [3–5]. Трансформация эпителия в мигрирующие фибробластоподобные клетки наблюдается на определенных стадиях эмбриогенеза и процессах регенерации (например, при заживлении ран), однако такая конверсия играет драматическую роль в канцерогенезе, обуславливая активную возможность клетки к инвазии и метастазированию, что в совокупности определяет клинически агрессивное течение заболевания и неблагоприятный прогноз, а в ряде ситуаций отражает приобретенную резистентность к противоопухолевым препаратам [6, 7].

Нарушение регуляции пути *MET* происходит посредством различных механизмов, которые включают в себя гиперэкспрессию тирозинкиназного рецептора *MET* и/или его лиганда (HGF), генетические альтерации гена (мутации, амплификация, транслокация или нарушение регуляции транскрипции), а также нарушение деградации *MET* [8]. Данные доклинических и клинических исследований позволяют утверждать, что в случае немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) активация *MET* может служить как первичным онкогенным фактором, так и вторичным фактором приобретенной резистентности к таргетной терапии у EGFR и ALK-позитивных пациентов [9, 10]. Так, амплификация гена *MET*, встречающаяся *de novo* в 2–4% НМРЛ, обуславливает приобретенную резистентность к ингибиторам тирозинкиназ (ИТК) EGFR в 20% случаев за счет активного фосфорилирования рецептора активации PI3K/AKT – нижележащего сигнального пути [11]. К другим онкогенным драйверным событиям можно отнести гиперэкспрессию рецептора *MET* (23%), а также представляющую наибольший интерес в рамках описанного клинического случая утрату 14-го экзона *MET* (*METex14* skipping mutation), встречающуюся в 3–5% НМРЛ, преимущественно при аденокарциноме (3–4%), в большей степени при саркоматоидной карциноме (13%) и в 1–2% случаев других гистологических подтипов [12, 13].

Пациенты с мутацией *METex14*, как правило, более старшего возраста (65–76 лет), чаще женщины, преимущественно некурящие. Медиана возраста установления диагноза значительно выше, чем у пациентов с другими драйверными мутациями (*EGFR*, *KRAS* или *ALK*) [12]. Так, при ретроспективном анализе терапии 148 пациентов с НМРЛ, ассоциированного *METex14* мутацией, медиана возраста составила 72 года, 57% были женщинами и 39% никогда не курили. На момент первоначального диагноза у 36% пациентов была I стадия заболевания, 12% – II стадия, 22% – III стадия и 30% – IV стадия. У 71 пациента с исходно диссеминированным заболеванием или системным прогрессированием наиболее распространенными мишенями метастазирования стали лимфатические узлы (67%), легкие (53%), плевра/перикард (51%), кости (49%) и головной мозг (37%). Среди них в группе пациентов, никогда не получавших специализированную терапию в отношении *MET*, медиана выживаемости составила 8,1 мес., при этом наблюдалась тенденция к ухудшению выживаемости при наличии конкурентной амплификации *MET* (23% случаев) по сравнению с НМРЛ без амплификации *MET* (5,2 мес. против 10,5 мес., p = 0,06). В то же время среди пациентов, получивших терапию как минимум одним МЕТ-ИТК на том или ином этапе лечения, медиана общей выживаемости составила 24,6 мес. [14].

Представленные в настоящее время ингибиторы *MET* можно разделить на 2 основных функциональных класса, исходя из механизма связывания. Более селективные ингибиторы 1-го типа конкурентно связываются с АТФ-связывающим карманом активной киназы *MET* и в зависимости от необходимости взаимодействия с остатком G1163, подразделяющийся на подтип 1a (кризотиниб, уязвимый в отношении мутаций в этой области) и 1b (капматиниб, тепотиниб, саволотиниб). Ингибиторы 2-го типа связывают АТФ-карман в неактивном состоянии, к ним относят кабозантиниб, меристиниб, глесатиниб и т.д. [15, 16].

Первым препаратом, продемонстрировавшим клиническую эффективность у пациентов с НМРЛ, несущих мутации пропуска *METex14*, был кризотиниб. В исследовании PROFILE 1001 изучалось применение кризотиниба у пациентов с различными генетическими изменениями в опухолевой ткани (ALK, ROS1, c-Met) как ранее предлеченных, так и у никогда не получавших специального противоопухолевого лечения. При анализе данных 65 пациентов с мутацией пропуска *METex14* частота объективных ответов (ЧОО) составила 32% (95% ДИ 10–45) при медиане продолжительности ответа 9,1 мес. (95% ДИ 6,4–12,7) и медиане ВПБ 7,3 мес. (95% ДИ 5,4–9,1) [17]. На основании первых результатов этого исследования в 2018 г. FDA одобрило применение кризотиниба у предлеченных пациентов с метастатическим НМРЛ, ассоциированным с *METex14*. Однако в последующих проспективных исследованиях препарат продемонстрировал неоднозначные результаты. Так, в исследовании II фазы METROS ЧОО в когорте пациентов с амплификацией и пропуском 14-го экзона *MET* составила 27%, медиана времени без прогрессирования (ВБП) – 4,4 мес. (95% ДИ 3,0–5,8), а общая

выживаемость (ОВ) – 5,4 мес. (95% ДИ 4,2–6,5) [18]. Приведенные выше данные и результаты недавнего метаанализа демонстрируют ограниченную клиническую пользу препарата и предполагают его применение в строго ограниченных ситуациях [19]. В настоящее время кризотиниб одобрен FDA и EMA для лечения пациентов с ALK- и ROS1-положительным НМРЛ.

В поисках более эффективного лечения для данной группы пациентов активно исследовалась новая молекула MET-ингибитора 1b подтипа капматиниб, обладавшая согласно преклиническим данным высокой селективностью / сродством в отношении c-met киназы [20].

Клиническая польза и безопасность капматиниба были впервые продемонстрированы в проспективном нерандомизированном открытом многокогортном исследовании II фазы GEOMETRY mono-1 [21], включавшем пациентов с IIIB или IV степенью НМРЛ с нарушением регуляции *MET*, не имеющих альтераций в генах *EGFR* и *ALK*. Всего было включено 364 пациента, которые были разделены на когорты в зависимости от анамнеза предыдущего лекарственного лечения и типа генетического нарушения *MET* (основные характеристики когорт и число участников отражены в *табл. 1*): 5 когорт для оценки эффективности на основе заранее определенных статистических гипотез и 2 расширенные когорты, 6 и 7 были добавлены для получения подтверждающих клинических данных. Выявление генетических изменений *MET* при включении в исследование производилось на основании ПЦР с обратной транскрипцией, в отношении *METex14*, и методом FISH, в отношении *MET*-амплификации. В дальнейшем этот же морфологический материал был изучен ретроспективно с помощью NGS платформы FoundationeOne CDx, показав 99%-ную степень соответствия результатов с анализом метода ПЦР при поиске альтераций *METex14* (у 1 пациента была выявлена неканоничная мутация, приведшая к пропуску 14-го экзона).

В заранее определенных когортах (1–5) у 97 пациентов выявлена мутация *MET14ex*, у 210 – амплификация *MET*. Стоит отметить, что средний возраст пациентов с *MET14ex* НМРЛ составил 71 год, в то время как средний возраст пациентов с амплификацией *MET* находился в диапазоне 60–70 лет. Пациенты с мутацией пропуска экзона 14 *MET* чаще были женщинами и никогда не курили.

Среди пациентов с мутациями *MET14ex* ЧОО наблюдалась у 41% из 69 предлеченных пациентов (95% ДИ 29–53) и у 68% из 28 ранее не получавших лечения (95% ДИ 48–84). Медиана продолжительности ответа составила 9,7 мес. (95% ДИ 5,6–13,0) и 12,6 мес. (95% ДИ 5,6–н/д) соответственно. Ответ на терапию капматинибом достигался достаточно быстро, при этом у большинства пациентов (82% предлеченных и 68% нелеченых) наблюдался ответ при первой оценке опухоли после начала терапии *MET*-ИТК. Медиана ВБП составила 5,4 мес. (95% ДИ 4,2–7,0) у предлеченных и 12,4 мес. (95% ДИ 8,2–н/д) у нелеченых больных. Стоит отметить, что у 12 из 13 пациентов с метастатическим поражением ЦНС и наличием мутации *MET14ex* был достигнут интракраниальный контроль.

Длительность терапии капматинибом в когортах варьировала от 6,6 до 48,2 нед. Наиболее частыми нежелательными явлениями (НЯ), развившимися как минимум у 10% больных, были периферические отеки (51% любой степени, 9% 3–4 степени), тошнота (45 и 2%), рвота (28 и 2%) и повышение уровня креатинина в крови (24% и не зарегистрированы). Частота НЯ 3–4-й степени зарегистрирована у 67% пациентов. Серьезные НЯ зарегистрированы у 48 пациентов (13%), реже в 1b, 2 и 3 когортах, в которых длительность приема капматиниба была меньше. Меньшая частота НЯ со стороны ЖКТ

● ***Таблица 1.*** Когорты пациентов в исследовании GEOMETRY mono-1
● ***Table 1.*** Patient cohorts used in the GEOMETRY mono-1 study

Когорты		Анамнез предшествующей терапии	Генетический тип альтерации	Количество пациентов (всего 364)	Режим приема препарата
Когорты на основании статистической гипотезы					
1	1a	1-я или 2-я линии терапии	*MET*-амплификация >10 копий	69	Строго натощак
	1b		*MET*-амплификация 6–9 копий *MET*-амплификация 4–5 копий	42	
2				54	
3			*MET*-амплификация <4 копий	30	
4			Мутация *MET14ex*	69	
5	5a	Не проводилась	*MET*-амплификация >10 копий	15	
	5b		Мутация *MET14ex*	28	
Расширенные когорты					
6		1-я линия терапии	*MET*-амплификация >10 копий или Мутация *MET14ex* + любая *MET*-амплификация	34	Без ограничений
7		Не проводилась	Мутация *MET14ex*	63	

Примечание. В группах пациентов с *METex14* допускалась одновременная амплификация *MET*, в то время как в когортах пациентов с амплификацией *MET* не допускалась ко-мутация *MET14ex*.

наблюдалась в 6 и 7 когортах, в которых препарат принимался вне зависимости от приема пищи. Редукция доз препаратов потребовалась 83 пациентам (23%). Отмена терапии в связи с НЯ была необходима 39 пациентам (11%).

Многообещающие результаты исследования GEOMETRY mono-1, удовлетворительный профиль безопасности препарата привели к ускоренному приоритетному одобрению капматиниба при распространенном НМРЛ с мутацией *MET14ex* (FDA/EMA), а также диагностический тест системы Foundation One CDx как сопутствующей диагностической системы для выявления мутаций *METex14* у пациентов с НМРЛ, потенциально рассматриваемых для терапии капматинибом.

Представленный клинический случай посвящен практическому применению капматиниба, нового селективного тирозинкиназного ингибитора *MET* с удовлетворительным профилем безопасности, у некурящей пожилой пациентки с аденокарциномой легкого, ассоциированной с мутацией потери 14-го экзона (*METex14*).

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка Б. 1938 г.р. без вредных привычек, с наличием сопутствующей кардиальной патологии в виде гипертонической болезни с контролируемой степенью АГ, III степени, риск ССО 3, ХСН с сохранной систолической функцией ЛЖ, I степени, 1–2 ФК по NYHA.

В мае 2014 г. при плановом флюорографическом исследовании было выявлено новообразование левого легкого. При комплексном обследовании установлен диагноз: «периферический рак верхней доли левого легкого. cT1N0M0, IA ст.». По данным иммуноцитохимического исследования (ИЦХ) верифицирована TTF1-позитивная аденокарцинома легкого.

Учитывая общее состояние пациентки, распространенность опухолевого процесса, морфологический тип опухоли, было рекомендовано выполнение хирургического вмешательства с последующим обсуждением тактики лечения по результатам исследования операционного материала. 02.06.2014 выполнена верхняя лобэктомия слева с систематической ипсилатеральной медиастинальной лимфодиссекцией. По данным морфологического исследования: в ткани левого легкого узел с макроскопическими размерами 2,0×1,5×1,5 см, представленной инвазивной карциномой стелющегося типа высокой степени дифференцировки. Выявлены метастазы в 2 из 3 лимфоузлов парасубаортальной группы. Край резекции R0, инвазия в плевру отсутствует – PL0. Таким образом, после изучения операционного материала произведено рестадирование заболевания и окончательный диагноз сформулирован как «периферический рак верхней доли левого легкого с метастазами в лимфоузлы средостения, pT1N2M0, IIIA ст.». При дальнейшем генетическом исследовании опухолевого материала в августе 2014 г. не выявлено активирующих мутаций в гене *EGFR* (ПЦР ex18, 19 и 21), не обнаружена реаранжировка 2-й хромосомы в гене *ALK* (FISH).

На основании полученных данных согласно решению консилиума с 15.08.2014 по 17.10.2014 проведено 4 курса адъювантной полихимиотерапии по схеме: паклитаксел + карбоплатин, с удовлетворительной переносимостью лечения. По окончании терапии по данным контрольного обследования отсутствовали признаки прогрессирования заболевания, а также были получены результаты дополнительного молекулярно-генетического исследования (МГИ, методом аллель-специфичной гибридизации, биочипов и секвинирования), свидетельствовавшие об отсутствии соматических точковых мутаций («hot points») в генах *KRAS*, *EGFR*, *BRAF*, *PIK3CA*. По данным ИГХ транслокация ROS-1 не выявлена, PD-L1 0%. Пациентке были даны рекомендации о диспансерном наблюдении.

В ноябре 2019 г. отмечено ухудшение состояния в виде появления осиплости голоса, одышки при умеренно выраженной нагрузке, рентгенологически выявлено прогрессирование заболевания в виде увеличения очага в парамедиастинальных отделах левого легкого. ВБП составило 65 мес. (5 лет и 5 мес.)

Проведен мультидисциплинарный консилиум, учитывая анамнез заболевания, морфологический подтип опухоли (TTF1-позитивная аденокарцинома), результаты молекулярно-генетических исследований, общее состояние и возраст пациента (ECOG 1), а также наличие сопутствующих кардиальных заболеваний, принято решение о проведении 1-й линии лекарственной терапии по схеме: пеметрексед + карбоплатин. С 22.01.2020 по 25.03.2020 проведено 4 курса 1-й линии лекарственной терапии по вышеуказанной схеме, лечение переносила с выраженной астенией. По данным ПЭТ-КТ 18-ФДГ с к/у 20.04.2020 – стабилизация опухолевого процесса. Учитывая анамнез и локальный характер прогрессирования заболевания, достижение стабилизации по результатам контрольного обследования, отказ пациента от проведения поддерживающей терапии, решением консилиума рекомендовано проведение курса стереотаксической лучевой терапии (СЛТ).

С 13.05.2020 по 20.05.2020 проведен курс СЛТ на область метастаза в парамедиастинальных отделах левого легкого, РД 7Гр, 6 фракций, СД 42Гр, без осложнений. По данным КТ ОГК, ОБП с к/у 03.06.2020 – стабилизация опухолевого процесса, данных за прогрессирование заболевания нет. Проведен мультидисциплинарный консилиум, учитывая объем проведенного лечения, было рекомендовано проведение поддерживающей иммунотерапии (ИТ) дурвалумабом 1 раз в 28 дней.

С 16.06.2020 проводилась иммунотерапия (ИТ) по вышеуказанной схеме с сохраняющимся достигнутым эффектом вплоть до 08.04.2021, когда по данным ПЭТ-КТ 18-ФДГ с к/у выявлено значимое увеличение и накопление радиофармпрепарата в единичных надключичных и паравазальных лимфатических узлах слева. Таким образом, ВБП при проведении последовательной химиолучевой терапии с последующим проведением 11 курсов поддерживающей ИТ составило 11 мес. Решением мультидисциплинарной команды было принято решение о прекращении терапии дурвалумабом, рекомендовано

проведение курса лучевой терапии (ЛТ) на вышеописанную область лимфоузлов, РД 4Гр, 10 фракций, СД 40Гр (олигопрогрессирование, возраст, ограниченность лекарственных опций, FRAILITY). Запланированное лечение выполнено в полном объеме с 24.05.2021 по 04.06.2021 без осложнений, пациенту были даны рекомендации о динамическом наблюдении.

При очередном контрольном обследовании по данным КТ ОГК, ОБП с к/у 18.10.2022 установлено системное прогрессирование заболевания в виде появления опухолевых очагов в легких, внутригрудных и шейно-надключичных лимфоузлах слева, клинически сопровождающееся усилением одышки, появлением малопродуктивного кашля, общей слабости. ВБП при проведении СЛТ составило 17 мес. Учитывая объем, сроки и результаты ранее проведенного лечения, общее состояние (ECOG 1–2), обусловленное как наличием основного заболевания, так и сопутствующей патологии, и возраст пациента (83 года), гистологический подтип опухоли, отсутствие анамнестических данных о курении, было рекомендовано проведение молекулярно-генетического исследования методом NGS, начало проведения 2-й линии моноиммунотерапии ниволумабом с дальнейшим обсуждением тактики лечения по результатам МГИ.

С 25.10.2022 по 11.01.2023 проведено 6 циклов ИТ ниволумабом 1 раз в 14 дней. При проведении первого контрольного обследования зарегистрирована отрицательная динамика в рамках стабилизации, терапия продолжена. В процессе лечения получены результаты NGS, выявлены альтерации в гене *MET*: участок сплайсинга 14-го экзона (*METex14*, 3028 + 2T>A), амплификация. На основании полученных данных принято решение о прекращении ИТ ниволумабом, даны рекомендации о проведении таргетной терапии по схеме: капматиниб 400 мг внутрь 2 р/сут ежедневно.

С января 2023 г. по настоящее время в процессе терапии капматинибом с проведением плановых контрольных обследований, лечение переносит с астенией 1-й степени, периферическими отеками 2-й степени, клинически отмечает улучшение общего состояния, рентгенологически достигнут частичный ответ (*рис. 1 и 2*). В связи с появлением периферических отеков (декомпенсация со стороны сердечно-сосудистой системы исключена), была произведена редукция доз на 1-й уровень, препарат назначен в дозе 300 мг 2 раза в сут. ежедневно, проводилась симптоматическая противоотечная (диуретическая) терапия с клиническим эффектом. В настоящее время по данным актуально контрольного обследования в декабре 2023 г., достигнутый противоопухолевый эффект сохраняется. Общее самочувствие пациентки удовлетворительное, серьезных жалоб, связанных с проведением терапии, нет. Длительность таргетной терапии к настоящему времени составляет 14 мес.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данные реальной клинической практики подтвердили высокую эффективность и удовлетворительную безопасность капматиниба, показав сопоставимые результаты с регистрационным исследованием. Более того, результаты ретроспективного анализа исследовательского института Сары Кэннон продемонстрировали, что преимущества терапии ингибиторами *MET* не ограничиваются вновь диагностированным НМРЛ *METex14*, пациенты с данной мутацией отвечают на терапию ингибиторами *MET* даже после получения стандартной терапии (например, ХТ, ИТ или ЛТ) [22], как и в описанном нами клиническом наблюдении, несмотря на анамнез предыдущего лечения при получении информации о наличии мутации и переходе на соответствующую таргетную терапию был достигнут эффективный контроль над заболеванием.

Применение иммуноонкологических препаратов у нашей пациентки оказалось неэффективным. В настоящее время накоплено достаточное количество данных, подтверждающих, что наличие активирующей мутации потенциально может быть предиктором неэффективности

Рисунок 1. КТ органов грудной клетки с внутривенным контрастированием от 23.01.2023 до начала таргетной терапии
Figure 1. I.V. contrast-enhanced chest CT scan dated January 23, 2023 before initiation of targeted therapy

Рисунок 2. Частичный ответ по данным КТ органов грудной клетки с внутривенным контрастированием от 21.08.2023 на фоне применения капматиниба
Figure 2. Partial response according to findings of I.V. contrast-enhanced chest CT scan dated August 21, 2023 during capmatinib therapy

применения ИТ при метастатическом НМРЛ даже у пациентов с высокими уровнями экспрессии PD-L1, что нашло свое отражение в рекомендациях NCCN. Несколько исследований было посвящено изучению использования ИТ у пациентов с НМРЛ *METex14*. Остановимся на некоторых из них. В исследовании J.K. Sabari et al. 2017 г. при изучении уровня PD-L1 у 41 пациента с НМРЛ, ассоциированного с *METex14*, экспрессия PD-L1 ≥50% определена у 44% (18/41, 95% ДИ 30–59%), PD-L1 1–49% у 17% (7/41, 95% ДИ 8–32%) и PD-L1<1% у 39% больных (16/41, 95% ДИ 26–54%). Из них ИТ получили 15 человек: ниволумаб – 5, пембролизумаб – 3, атезолизумаб – 2, дурвалумаб – 1 и ипилимумаб + ниволумаб – 4. Общий ответ на иммунотерапию составил 13% (2/15, 95% ДИ 3–39%). ЧОО составила 33% у пациентов с опухолями PD-L1 ≥50% (1/3; 95% ДИ 6–80%) и 20% у пациентов с опухолями PD-L1 0% (1/5, 95% ДИ 2–64%). Продолжительность терапии варьировала от 2 нед. до 9,6 мес. [23]. При дальнейшем изучении этой популяции в более широком исследовании J.K. Sabari et al. 2018 г. среди 111 пациентов с НМРЛ, ассоциированного с *METex14*, экспрессия PD-L1 0% выявлена у 37%, 1–49% у 22% и ≥50% у 41% больных. У пациентов, поддающихся оценке ответа (n = 24, *табл. 2.),* ЧОО составила 17% (95% ДИ 6–36%), экспрессия PD-L1 ≥50% и высокий уровень опухолевой мутационной нагрузки (TMB) не имели корреляцию с объективными ответами, медиана ВБП составила 1,9 мес. (95% ДИ 1,7–2,7). Исследователи приходят к выводу, что несмотря на частую экспрессию PD-L1, ЧОО при применении ИТ остается достаточно низкой, а медиана ВБП короткой [24]. Открытым остается вопрос о роли применения комбинированных схем лечения с включением иммуноонкологических препаратов, требующий дальнейшего изучения.

Эффективный контроль над болезнью при использовании молекулярно-направленной терапии диссеминированных форм НМРЛ создает предпосылки к ее изучению на более ранних стадиях заболевания. И нам уже доступны некоторые положительные результаты исследований. Наиболее ярким примером в рамках периоперационного подхода является рандомизированное исследование 3-й фазы ADAURA, в котором оценивались результаты проведения адъювантной терапии ИТК-EGFR 3-го поколения

Таблица 2. Распределение пациентов в исследовании J.K. Sabari et al., получивших в анамнезе иммунотерапию [23]
Table 2. Distribution of patients, who were previously treated with immune therapy, in the J.K. Sabari et al. study [23]

Вид ИТ / линия лечения	1-я	2-я	3-я	Всего
Пембролизумаб	6	2	1	9
Ниволумаб	0	4	6	10
Атезолизумаб	1	0	0	1
Дурвалумаб	2	0	0	2
Ипилимумаб + Ниволумаб	2	0	0	2
Всего	11	6	7	24 пациента

осимертинибом в течение 3 лет по сравнению с плацебо (1:1) у пациентов, получивших радикальное оперативное лечение по поводу EGFRmut+ (Ex19del/L858R) НМРЛ IB-IIIA стадии. Первичной конечной точкой выбрано ВБП для пациентов II–IIIA стадии, вторичной конечной точкой исследования являлось ВБП для всей исследуемой популяции и ОВ. По обновленным данным 2023 г. 5-летняя ОВ для всей популяции составила 88% в группе осимертиниба и 78% в группе наблюдения HR 0,49 (0,34–0,70; p < 0,0001), медиана ВБП составила 65,8 мес. в группе осимертиниба и 28,1 мес. в группе наблюдения HR 0,27 (0,21; 0,34) [25, 26]. Однако учитывая, что часть пациентов из группы стандартной терапии впоследствии при прогрессировании заболевания получили исследуемый препарат, а полноценные данные о результатах лечения данной подгруппы еще не доступны, вопрос остается открытым и дискутабельным, какую подгруппу мы излечиваем и профилактируем рецидив заболевания, а кому продлеваем ВБП. Требуется дальнейшее наблюдение и обновление результатов исследования. Исследование ALINA также посвящено адъювантному применению таргетной терапии у пациентов с НМРЛ, ассоциированного с транслокацией ALK IB– IIIA стадии, по сравнению со стандартной адъювантной платиносодержащей химиотерапией, при медиане наблюдения 27,8– 27,9 мес., количество пациентов с НМРЛ IB– IIIA стадии без признаков прогрессирования заболевания к 2-му году наблюдения составляет 93,6% в группе приема алектиниба и 63,7% в группе ХТ HR 0,24 (95% ДИ 0,13–0,43; p < 0,001). Это послужило поводом для одобрения алектиниба FDA в качестве адъювантной терапии 18 апреля 2024 года [27]. Эффективность капматиниба в качестве периоперационного подхода в настоящее время изучается в рамках исследования 2-й фазы GEOMETRY-N [28], сбор данных еще не окончен.

Молекулярно-направленная терапия изучается также в контексте местно-распространенного неоперабельного НМРЛ, в настоящее время проводится двойное слепое плацебоконтролируемое исследование LAURA, оценивающее эффективность и безопасность проведения поддерживающей терапии осимертинибом после проведения одновременной химиолучевой терапии у пациентов с EGFRmut + НМРЛ III ст. Согласно пресс-релизу, опубликованному в феврале 2024 г., было достигнуто статистически значимое улучшение ВБП при применении осимертиниба по сравнению с группой наблюдения, данные по ОВ еще не зрелы[1]. Вероятнее всего, эта новая точка приложения будет изучена и в контексте других известных нам таргетируемых мишеней.

Таким образом, мы имеем все больше данных о необходимости как можно более раннего широкого генетического изучения опухолевого материала для определения максимально эффективных опций на том или ином этапе лечения. С учетом трендов, скорости открытий новых мишеней и разработки молекул к ним, возможности одновременного проведения исследования сразу по нескольким таргетным направлениям порой в условиях

[1] AZ Network. Available at: https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2024/tagrisso-improved-pfs-in-stage-iii-lung-cancer.html.

ограниченного количества материала, невозможности получения ребиопсии, некоторых временных ограничений, наиболее рациональным подходом видится рутинное выполнение широкого молекулярно-генетического исследования методом секвенирования по возможности с момента установления первичного диагноза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Уже на ранних стадиях заболевания информация о генетическом статусе опухолевого материала значимо влияет на принятие решений и в свою очередь влияет на исходы лечения пациентов. Нам видится, что группа пациентов с активирующими мутациями, в том числе и редкими, имеет свой клинико-морфологический портрет, паттерны клинического течения заболевания, требующие эффективного контроля над болезнью, что достигается путем применения молекулярно-направленной терапии, при сохранении высокого качества жизни. Еще одной такой эффективной опцией стал капматиниб, зарегистрированный в РФ в 2022 г., как первый и в настоящее время единственный в РФ ингибитор тирозинкиназы *MET*, предназначенный для лечения пациентов с НМРЛ, ассоциированного с делецией 14-го экзона в гене *MET*. Препарат показал высокую эффективность и удовлетворительную безопасность как в регистрационном исследовании, так и в реальной клинической практике [29].

Поступила / Received 03.04.2024
Поступила после рецензирования / Revised 28.04.2024
Принята в печать / Accepted 29.05.2024

Список литературы / References

1. Fujino T, Suda K, Mitsudomi T. Emerging MET tyrosine kinase inhibitors for the treatment of non-small cell lung cancer. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2020;25(3):229–249. https://doi.org/10.1080/14728214.2020.1791821.
2. Skead G, Govender D. Gene of the month: MET. *J Clin Pathol*. 2015;68(6):405–409. https://doi.org/10.1136/jclinpath-2015-203050.
3. Zhang Y, Xia M, Jin K, Wang S, Wei H, Fan C et al. Function of the c-Met receptor tyrosine kinase in carcinogenesis and associated therapeutic opportunities. *Mol Cancer*. 2018;17(1):45. https://doi.org/10.1186/s12943-018-0796-y.
4. Matsumoto K, Ziober BL, Yao CC, Kramer RH. Growth factor regulation of integrin-mediated cell motility. *Cancer Metastasis Rev*. 1995;14(3):205–217. https://doi.org/10.1007/BF00690292.
5. Smyth EC, Sclafani F, Cunningham D. Emerging molecular targets in oncology: clinical potential of MET/hepatocyte growth-factor inhibitors. *Onco Targets Ther*. 2014;7:1001–1014. https://doi.org/10.2147/OTT.S44941.
6. Tong JH, Yeung SF, Chan AW, Chung LY, Chau SL, Lung RW et al. MET Amplification and Exon 14 Splice Site Mutation Define Unique Molecular Subgroups of Non-Small Cell Lung Carcinoma with Poor Prognosis. *Clin Cancer Res*. 2016;22(12):3048–3056. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-2061.
7. Sierra JR, Tsao MS. c-MET as a potential therapeutic target and biomarker in cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2011;3(1 Suppl):S21–35. https://doi.org/10.1177/1758834011422557.
8. Salgia R. MET in Lung Cancer: Biomarker Selection Based on Scientific Rationale. *Mol Cancer Ther*. 2017;16(4):555–565. https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-16-0472.
9. Drilon A, Cappuzzo F, Ou SI, Camidge DR. Targeting MET in Lung Cancer: Will Expectations Finally Be MET? *J Thorac Oncol*. 2017;12(1):15–26. https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.10.014.
10. Dagogo-Jack I, Yoda S, Lennerz JK, Langenbucher A, Lin JJ, Rooney MM et al. MET Alterations Are a Recurring and Actionable Resistance Mechanism in ALK-Positive Lung Cancer. *Clin Cancer Res*. 2020;26(11):2535–2545. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-3906.
11. Liu X, Jia Y, Stoopler MB, Shen Y, Cheng H, Chen J et al. Next-Generation Sequencing of Pulmonary Sarcomatoid Carcinoma Reveals High Frequency of Actionable MET Gene Mutations. *J Clin Oncol*. 2016;34(8):794–802. https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.0674.
12. Vuong HG, Ho ATN, Altibi AMA, Nakazawa T, Katoh R, Kondo T. Clinicopathological implications of MET exon 14 mutations in non-small cell lung cancer – A systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer*. 2018;123:76–82. https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2018.07.006.
13. Socinski MA, Pennell NA, Davies KD. MET Exon 14 Skipping Mutations in Non-Small-Cell Lung Cancer: An Overview of Biology, Clinical Outcomes, and Testing Considerations. *JCO Precis Oncol*. 2021;5:653–663. https://doi.org/10.1200/PO.20.00516.
14. Awad MM, Leonardi GC, Kravets S, Dahlberg SE, Drilon A, Noonan SA et al. Impact of MET inhibitors on survival among patients with non-small cell lung cancer harboring MET exon 14 mutations: a retrospective analysis. *Lung Cancer*. 2019;133:96–102. https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2019.05.011.
15. Porter J. Small molecule c-Met kinase inhibitors: a review of recent patents. *Expert Opin Ther Pat*. 2010;20(2):159–177. https://doi.org/10.1517/13543770903514137.
16. Bahcall M, Paweletz CP, Kuang Y, Taus LJ, Sim T, Kim ND et al. Combination of Type I and Type II MET Tyrosine Kinase Inhibitors as Therapeutic Approach to Prevent Resistance. *Mol Cancer Ther*. 2022;21(2):322–335. https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-21-0344.
17. Drilon A, Clark JW, Weiss J, Ou SI, Camidge DR, Solomon BJ et al. Antitumor activity of crizotinib in lung cancers harboring a MET exon 14 alteration. *Nat Med*. 2020;26(1):47–51. https://doi.org/10.1038/s41591-019-0716-8.
18. Landi L, Chiari R, Tiseo M, D'Incà F, Dazzi C, Chella A et al. Crizotinib in MET-Deregulated or ROS1-Rearranged Pretreated Non-Small Cell Lung Cancer (METROS): A Phase II, Prospective, Multicenter, Two-Arms Trial. *Clin Cancer Res*. 2019;25(24):7312–7319. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-0994.
19. Vuong HG, Nguyen TQ, Nguyen HC, Nguyen PT, Ho ATN, Hassell L. Efficacy and Safety of Crizotinib in the Treatment of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer with ROS1 Rearrangement or MET Alteration: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Target Oncol*. 2020;15(5):589–598. https://doi.org/10.1007/s11523-020-00745-7.
20. Liu X, Wang Q, Yang G, Marando C, Koblish HK, Hall LM et al. A novel kinase inhibitor, INCB28060, blocks c-MET-dependent signaling, neoplastic activities, and cross-talk with EGFR and HER-3. *Clin Cancer Res*. 2011;17(22):7127–7138. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-1157.
21. Wolf J, Seto T, Han JY, Reguart N, Garon EB, Groen HJM et al. Capmatinib in MET Exon 14-Mutated or MET-Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2020;383(10):944–957. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002787.
22. McKenzie A, Fisher A, Correll M, Jones C, Correia J, Thurber J, Misch A et al. Clinical and genomic analysis of non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with MET exon14 skipping (METex14) mutations and responses to anti-MET therapy. *J Clin Oncol*. 2020;38(15):9613. https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.9613.
23. Sabari JK, Montecalvo J, Chen R, Dienstag JA, Mrad C, Bergagnini I et al. PD-L1 expression and response to immunotherapy in patients with MET exon 14-altered non-small cell lung cancers (NSCLC). *J Clin Oncol*. 2017;35:8512–8512. https://doi.org/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.8512.
24. Sabari JK, Leonardi GC, Shu CA, Umeton R, Montecalvo J, Ni A et al. PD-L1 expression, tumor mutational burden, and response to immunotherapy in patients with MET exon 14 altered lung cancers. *Ann Oncol*. 2018;29(10):2085–2091. https://doi.org/10.1093/annonc/mdy334.
25. Tsuboi M, Herbst RS, John T, Kato T, Majem M, Grohé C et al. Overall Survival with Osimertinib in Resected *EGFR*-Mutated NSCLC. *N Engl J Med*. 2023;389(2):137–147. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2304594.
26. Herbst RS, Wu YL, John T, Grohe C, Majem M, Wang J et al. Adjuvant Osimertinib for Resected EGFR-Mutated Stage IB-IIIA Non-Small-Cell Lung Cancer: Updated Results From the Phase III Randomized ADAURA Trial. *J Clin Oncol*. 2023;41(10):1830–1840. https://doi.org/10.1200/JCO.22.02186.
27. Solomon BJ, Ahn JS, Dziadziuszko R, Barlesi F, Nishio M, Lee DH et al. LBA2 ALINA: Efficacy and safety of adjuvant alectinib versus chemotherapy in patients with early-stage ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol*. 2023;34(2):S1295–S1296 https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.10.051.
28. Lee JM, Awad MM, Saliba TR, Caro N, Banerjee H, Kelly K. Neoadjuvant and adjuvant capmatinib in resectable non–small cell lung cancer with *MET* exon 14 skipping mutation or high *MET* amplification: GEOMETRY-N trial. *J Clin Oncol*. 2022;40(16 Suppl.):TPS8590. https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.TPS8590.
29. Illini O, Fabikan H, Swalduz A, Vikström A, Krenbek D, Schumacher M et al. Real-world experience with capmatinib in MET exon 14-mutated non-small cell lung cancer (RECAP): a retrospective analysis from an early access program. *Ther Adv Med Oncol*. 2022;14:17588359221103206. https://doi.org/10.1177/17588359221103206.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Е.В. Реутова, К.К. Лактионов, В.А. Кузьмина**
Написание текста – **В.А. Кузьмина, Е.В. Реутова, К.К. Лактионов, М.С. Ардзинба**
Сбор и обработка материала – **В.А. Кузьмина, Е.В. Реутова, М.С. Ардзинба**
Обзор литературы – **В.А. Кузьмина, Е.В. Реутова**
Анализ материала – **В.А. Кузьмина, Е.В. Реутова, К.К. Лактионов**
Редактирование – **В.А. Кузьмина, Е.В. Реутова, 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, Valeriya A. Kuzmina**
Text development – **Valeriya A. Kuzmina, Elena V. Reutova, Konstantin K. Laktionov, Merab A. Ardzinba**
Collection and processing of material – **Valeriya A. Kuzmina, Elena V. Reutova, Merab A. Ardzinba**
Literature review – **Valeriya A. Kuzmina, Elena V. Reutova**
Material analysis – **Valeriya A. Kuzmina, Elena V. Reutova, Konstantin K. Laktionov**
Editing – **Valeriya A. Kuzmina, Elena V. Reutova, Konstantin K. Laktionov**
Approval of the final version of the article – **Elena V. Reutova, Konstantin K. Laktionov**

Информация об авторах:

Кузьмина Валерия Александровна, аспирант отделения противоопухолевой лекарственной терапии №3 отдела лекарственного лечения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; emeralllld@yandex.ru

Реутова Елена Валерьевна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения противоопухолевой лекарственной терапии №3 отдела лекарственного лечения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ereutova@rambler.ru

Лактионов Константин Константинович, д.м.н., заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии №3 отдела лекарственного лечения, 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

Ардзинба Мераб Сергеевич, к.м.н., научный сотрудник отделения противоопухолевой лекарственной терапии №3 отдела лекарственного лечения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; merabii@mail.ru

Information about the authors:

Valeriya A. Kuzmina, Postgraduate Student, Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 3, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; emeralllld@yandex.ru

Elena V. Reutova, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Associate of Cancer Drug Therapy Department No. 3, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ereutova@rambler.ru

Konstantin K. Laktionov, Dr. Sci. (Med.), Head of Cancer Drug Therapy Department No. 3, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; Professor, Department of Oncology and X-ray Therapy, General Medicine Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; lkoskos@mail.ru

Merab A. Ardzinba, Cand. Sci. (Med.), Research Associate of Cancer Drug Therapy Department No. 3, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; merabii@mail.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-225

Клинический случай / Clinical case

Опыт применения ниволумаба и ипилимумаба при метастатической фиброламеллярной карциноме печени

Е.Ю. Антонова[1]✉, elenaantonova5@mail.ru, **И.А. Джанян**[1], **И.В. Савченко**[1], **Е.А. Мороз**[1], **К.К. Лактионов**[2], **К.А. Романова**[1], **Р.И. Пименов**[3], **Е.В. Шарапова**[1], **В.В. Бредер**[1]

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

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

[3] Морозовская детская городская клиническая больница; 119049, Россия, Москва, 4-й Добрынинский переулок, д. 1/9

Резюме

Фиброламеллярная гепатоцеллюлярная карцинома является редкой первичной опухолью печени без известных факторов риска, которая встречается в 1–7% случаев гепатоцеллюлярного рака. Заболевание встречается в основном у подростков как случайная находка или при появлении симптомов при уже метастатическом процессе. Основным методом лечения с доказанной эффективностью для локализованной фиброламеллярной гепатоцеллюлярной карциномы является хирургический. Опыт применения лучевой терапии, трансартериальной химиоэмболизации носит противоречивый характер и нуждается в дополнительном изучении. Опция предпочтительного лекарственного противоопухолевого лечения не до конца ясна, а поиск эффективных схем терапии и потенциальных мишеней, специфических для этой формы гепатоцеллюлярного рака, является актуальным и требует дальнейшего изучения. Учитывая редкость исследуемой патологии, в мировой литературе представлены данные лечения небольших групп пациентов и клинических случаев успешного применения ряда лекарственных противоопухолевых схем. Однако данные носят противоречивый характер. В литературе описаны единичные клинические случаи успешного применения иммунотерапии у пациентов с фиброламеллярной гепатоцеллюлярной карциномой, требующей дальнейшего детального изучения. На примере клинического случая нами показано успешное длительное применение комбинированной иммунотерапии у пациента с фиброламеллярной карциномой печени.

Ключевые слова: фиброламеллярная карцинома печени, рак печени, иммунотерапия, лекарственное противоопухолевое лечение, хирургическое лечение, лучевая терапия

Для цитирования: Антонова ЕЮ, Джанян ИА, Савченко ИВ, Мороз ЕА, Лактионов КК, Романова КА, Пименов РИ, Шарапова ЕВ, Бредер ВВ. Опыт применения ниволумаба и ипилимумаба при метастатической фиброламеллярной карциноме печени. *Медицинский совет*. 2024;18(10):162–166. https://doi.org/10.21518/ms2024-225.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Experience with the use of nivolumab and ipilimumab in metastatic fibrolamellar liver carcinoma

Elena Yu. Antonova[1]✉, elenaantonova5@mail.ru, **Irina A. Dzhanyan**[1], **Ilya V. Savchenko**[1], **Ekaterina A. Moroz**[1], **Konstantin K. Laktionov**[2], **Ksenia A. Romanova**[1], **Roman I. Pimenov, Elena V. Sharapova**[1], **Valeriy V. Breder**[3]

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

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

[3] Morozov Children's City Clinical Hospital; 1/9, 4th Dobryninsky Lane, Moscow, 119049, Russia

Abstract

Fibrolamellar hepatocellular carcinoma is a rare primary liver tumor with no known risk factors, which occurs in 1–7% of cases of all hepatocellular carcinoma. The disease occurs mainly in adolescents, as an accidental finding or when symptoms appear already during the metastatic process. The main method of treatment with proven efficacy for localized fibrolamellar hepatocellular carcinoma is surgical. The experience of using radiation therapy and transarterial chemoembolization is contradictory and needs additional study. The option of preferred drug antitumor treatment is not fully clear, and the search for effective therapy regimens and potential targets specific to this form of hepatocellular carcinoma is relevant and requires further study. Considering the rarity of the pathology, the world literature presents data on the treatment of small groups of patients and clinical cases of successful use of a number of medicinal antitumor regimens. However, the data are contradictory. The literature describes isolated clinical cases of successful use of immunotherapy in patients with fibrolamellar hepatocellular carcinoma, requiring further detailed study. Using the example of this clinical case, we have shown the successful long-term use of combined immunotherapy in a patient with fibrolamellar liver carcinoma.

Keywords: fibrolamellar liver carcinoma, liver cancer, immunotherapy, drug antitumor treatment, surgical treatment, radiation therapy

For citation: Antonova EYu, Dzhanyan IA, Savchenko IV, Moroz EA, Laktionov KK, Romanova KA, Pimenov RI, Sharapova EV, Breder VV. Experience with the use of nivolumab and ipilimumab in metastatic fibrolamellar liver carcinoma. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(10):162–166. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-225.

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

© Антонова ЕЮ, Джанян ИА, Савченко ИВ, Мороз ЕА, Лактионов КК, Романова КА, Пименов РИ, Шарапова ЕВ, Бредер ВВ, 2024

ВВЕДЕНИЕ

Фиброламеллярная карцинома (ФлК) печени представляет собой редкий, отдельный вид гепатоцеллюлярного рака (ГЦР), имеющий ряд клинико-морфологических отличий от классического вида рака печени [1–4]. Как правило, пациенты, страдающие данным заболеванием, – молодого возраста, без сопутствующей патологии печени. В большинстве случаев уровень альфа-фетопротеина, повышение которого характерно для классического ГЦР, находится в пределах нормальных значений [5].

В клинических рекомендациях представлено мало информации о данном редком подтипе опухоли печени [6, 7]. Пациентам с неметастатической ФлК показано радикальное хирургическое лечение. Однако ввиду отсутствия у пациентов выраженных клинических проявлений в течение длительного времени ФлК нередко выявляется уже на распространенных стадиях заболевания, когда хирургическое лечение не может считаться радикальным [8–10]. При классическом варианте ГЦР применение комбинации иммуно-таргетной терапии, иммунотерапии в монорежиме доказало свою эффективность по результатам клинических исследований [11, 12]. Но для ФлК выбор эффективного лекарственного противоопухолевого лечения не очевиден, ограничен и не до конца изучен, в том числе по причине редкости этого подтипа рака печени, который является критерием исключения в клинических исследованиях для пациентов с ГЦР. В доступной литературе есть данные о преимуществе в назначении таргетной терапии в 1-й и 2-й линии лечения по сравнению с химиотерапией[1].

Имеющиеся данные по эффективности иммунотерапии в лечении распространенной ФлК противоречивы. В одном описанном клиническом случае два пациента с прогрессирующей ФлК с метастазами в легких получали лечение ингибитором PD-L1 ниволумабом. У обоих развилось раннее прогрессирование заболевания уже через 2 и 3 мес. соответственно [13]. Но в другом случае отмечен полный ответ после 2 мес. терапии ниволумабом, который продолжался и сохранялся более 11 мес. наблюдения у пациента с PD-L1-позитивной опухолью [14]. Случаев эффективного лечения ФлК пембролизумабом в литературе не найдено [13]. Корреляция уровня PD-L1-экспрессии с ответом ФлК на иммунотерапию остается предметом исследования. Стоит только предполагать, почему моноиммунотерапия, как правило, малоэффективна для этого подтипа ГЦР. Возможно, это обусловлено низкой мутационной нагрузкой (low TMB – tumor mutation burden), отсутствием дефицита гомологичной репарации ДНК (HRD – homologous recombination deficiency), остальные аспекты требуют дальнейшего изучения [15, 16].

Представляемый клинический случай демонстрирует продолжительное лечение молодого пациента с ФлК с акцентом на применении комбинированной иммунотерапии и длительно сохраняющейся стабилизации опухолевого процесса на ее фоне при отсутствии выраженных побочных эффектов при резистентности к мультикиназным ингибиторам и химиотерапии. Впоследствии режим «ипилимумаб + ниволумаб» может быть рассмотрен как схема выбора терапии 2–3-й линии распространенной ФлК.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

У пациента в возрасте 11 лет (2015 г.) выявлен ГЦР, T2N0M0, II стадия. Уровень альфа-фетопротеина – в пределах нормальных значений. 11 сентября 2015 г. выполнена резекция правой доли печени, холецистэктомия. Гистологическое заключение: умеренно дифференцированный ГЦР. В мае 2016 г. выявлено олигопрогрессирование – метастаз ГЦР в мягкие ткани спины. 2 августа 2016 г. выполнено иссечение образования. При контрольном обследовании 17 октября 2017 г. выявлено олигометастатическое поражение правого легкого. В период с 16 ноября 2017 по 10 октября 2018 г. проведено 4 курса полихимиотерапии по протоколу PLADO (доксорубицин, цисплатин) с последующей терапией сорафенибом, переносил с гепатотоксичностью 1–2-й степени, тошнотой и астенией 1-й степени. Наилучший эффект – стабилизация опухолевого процесса.

В связи с прогрессированием – метастазами в лимфоузлы забрюшинного пространства и области правой ножки диафрагмы 6 декабря 2018 г. выполнено удаление метастазов. Далее 11 января 2019 г. выполнена метастазэктомия в объеме атипичной резекции правого легкого.

В Национальном медицинском исследовательском центре (НМИЦ) онкологии имени Н.Н. Блохина при пересмотре гистологических препаратов установлен диагноз ФлК печени. В связи с нерадикальностью хирургического вмешательства (резекция R1) с 24 января по 5 мая 2019 г. проведена 2-я линия полихимиотерапии (гемцитабин + оксалиплатин): 4 курса + сорафениб 400 мг/день в поддерживающем режиме. Переносил с гематологической токсичностью 1-й степени, тошнотой и диареей 1-й степени. В ноябре 2019 г. отмечено прогрессирование – появление очага в правом легком. Проводилась 3-я линия терапии регорафенибом (120–80 мг/сут по токсичности) с 1 декабря 2019 г. по 14 апреля 2020 г. По данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с рентгеновской компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), – прогрессирование в легких в виде новых мелких очагов и рост ранее определявшихся. Поэтому пациент был переведен на терапию кабозантинибом в дозе 40 мг/сут. На фоне сохраняющейся стабилизации процесса и при удовлетворительной переносимости (кожная токсичность 1-й степени) лечение продолжалось до февраля 2022 г. По данным КТ органов грудной клетки с внутривенным контрастированием от 11 февраля 2022 г. – прогрессирование, солидное образование заднего средостения с гиповаскулярными зонами и включениями кальцинатов с распространением на структуры правого легкого и паренхиму сегментов средней доли (*рис. 1*, *2*). Учитывая прогрессирование, рекомендована комбинированная иммунотерапия по схеме: ниволумаб 1 мкг/кг, ипилимумаб 3 мг/кг внутривенно капельно 1 раз в 21 день, всего до 4 введений, далее – переход на моноиммунотерапию ниволумабом в монорежиме 3 мг/кг 1 раз в 2 нед. длительно.

[1] Антонова ЕЮ. *Фиброламеллярный рак печени: клиническая картина, диагностика, лечение: дис. … канд. мед. наук.* М.; 2023.

31 марта 2022 г. проведен 1 курс комбинированной иммунотерапии (ниволумаб 1 мг/кг, ипилимумаб 3 мг/кг). Лечение осложнилось пневмонией и панцитопенией до 2-й степени, что потребовало активной антибактериальной терапии, что расценено как иммуноопосредованное нежелательное явление. Лечение было отложено на 1,5 мес. до нормализации общего состояния и показателей крови и разрешения иммуноопосредованной пневмонии. Терапия продолжена ниволумабом в монорежиме с 3 августа 2022 г. Учитывая характер метастатического процесса, с 1 по 7 июня 2022 г. проведен 1-й этап стереотаксической терапии на метастазы в области правой ножки диафрагмы, РОД (разовая очаговая доза) от 8 до 40 Гр. С 13 июня по 5 июля 2022 г. проведен 2-й этап на область внутригрудных лимфатических узлов, включая правое легкое (область инфильтрации), РОД 2,5 Гр до СОД (суммарная очаговая доза) 37,5 Гр.

Лечение ниволумабом продолжалось с перерывами на 1,5–2,5 мес. вследствие иммуноопосредованных реакций 2-й степени (сентябрь 2022 г. – колит, декабрь 2022 – январь 2023 г. – гепатит), купированных метилпреднизолоном 2 мг/кг с понижением дозы согласно рекомендациям. По данным КТ органов грудной клетки и брюшной полости с внутривенным контрастированием от 24 декабря 2023 г. отмечается положительная динамика в виде уменьшения всех ранее описанных очагов (*рис. 3*). Иммунотерапия продолжается по настоящее время. Переносит удовлетворительно.

По данным ПЭТ-КТ от 12 апреля 2024 г. отмечается отрицательная динамика в виде увеличения размеров и метаболической активности субкаринального медиастинального лимфоузла. Постлучевые изменения в правом легком без явной динамики объема со снижением метаболической активности (*рис. 4*).

В апреле 2024 г. проводился курс протонной терапии на область метастаза в субкаринальный лимфоузел, СОД 28 Гр. Учитывая отсутствие прогрессирования по остальным очагам, удовлетворительную переносимость лечения, иммунотерапия продолжена, ее длительность составляет уже более 2 лет.

ОБСУЖДЕНИЕ

ФлК печени – редкая опухоль, встречающаяся в основном у пациентов молодого возраста, которая, безусловно, требует дальнейшего изучения. Не вызывает сомнений эффективность хирургического лечения локализованной ФлК, что подтверждено данными мировой литературы [8–10] и диссертационной работой, выполненной на базе НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина[2]. Также стоит рассмотреть вопрос выполнения повторного оперативного вмешательства при олигопрогрессировании опухолевого процесса, что может положительно повлиять на прогноз заболевания. Возможна лучевая терапия на солитарные опухолевые очаги при олигометастатическом процессе.

В мировой литературе описан единственный клинический случай применения комбинации ниволумаба и ипилимумаба у пациентки с метастатической ФлК.

[2] Антонова ЕЮ. *Фиброламеллярный рак печени: клиническая картина, диагностика, лечение: дис. … канд. мед. наук.* М.; 2023.

Рисунок 1. Образование заднего средостения
Figure 1. Posterior mediastinal mass

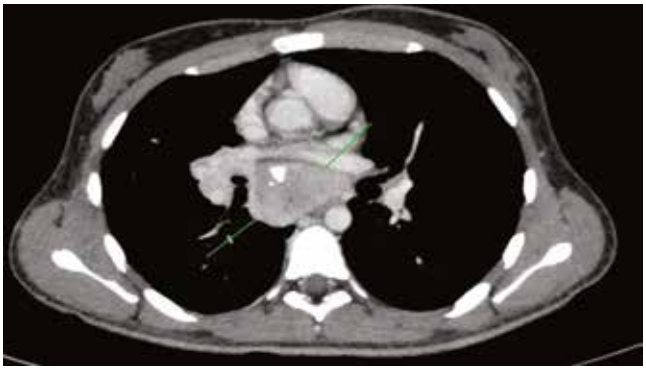
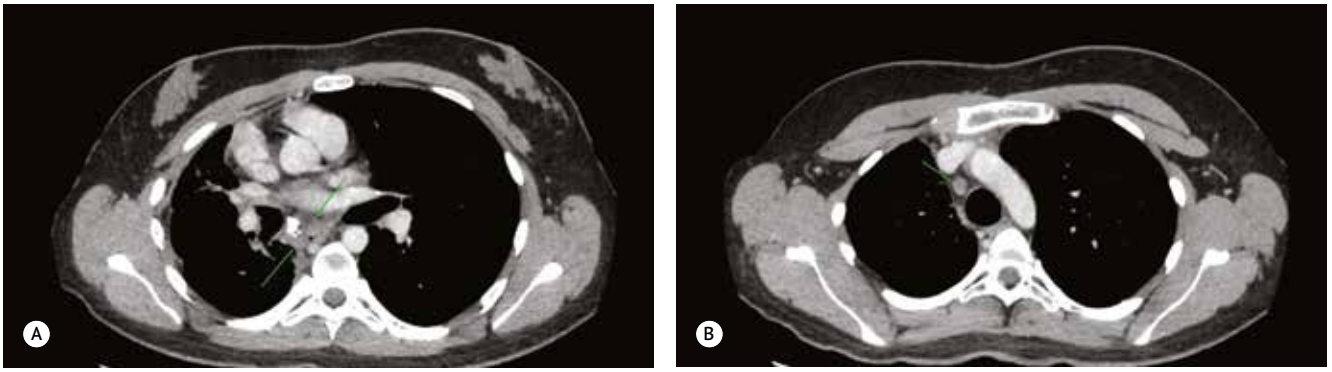
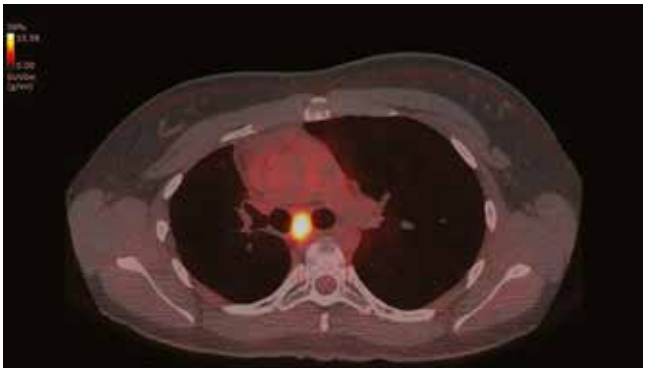


Рисунок 2. Увеличенный лимфатический узел средостения
Figure 2. Enlarged mediastinal lymph node

Рисунок 3. Уменьшение бифуркационного и верхнего паратрахеального лимфатического узла
Figure 3. Reduction in the size of the bifurcation and upper paratracheal lymph node



● ***Рисунок 4.*** Увеличение размеров и метаболической активности субкаринального медиастинального лимфатического узла
● ***Figure 4.*** Increase in the size and metabolic activity of the subcarinal mediastinal lymph node



Продемонстрирован полный эффект на фоне лечения (с июня 2020 по сентябрь 2022 г.) и удовлетворительная переносимость терапии [17, 18]. Стоит отметить, что отсутствие в большинстве своем клинически значимых побочных эффектов у пациентов с ФлК может быть обусловлено их молодым возрастом и отсутствием сопутствующих заболеваний печени. Также в литературе описано применение комбинации ниволумаба и ленватиниба у 20 пациентов с ФлК: 6-, 12- и 24-месячная выживаемость без прогрессирования заболевания и общая выживаемость составили: 70, 49, 49% и 94, 94, 73% соответственно [19].

В настоящее время идет пилотное исследование 1-й фазы по изучению вакцины с пептидом слитой киназы DNAJB1-PRKACA в сочетании с ниволумабом и ипилимумабом у пациентов с ФлК печени. Основной целью исследования является безопасность и переносимость введения вакцины, нацеленной на киназу слияния DNAJB1-PRKACA, в комбинации с ниволумабом и ипилимумабом у пациентов с нерезектабельным или метастатическим ФлК, а также оценка Т-клеточного ответа[3].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Не вызывает сомнений, что злокачественные новообразования печени отличаются неблагоприятным прогнозом и, к сожалению, не могут похвастаться обилием терапевтических опций. Даже небольшой шаг вперед очень важен. Поиски эффективного лекарственного противоопухолевого лечения продолжаются и необходимы больным ФлК. На примере данного клинического наблюдения нами показано, что комбинированная иммунотерапия совместно с локальным хирургическим и лучевым лечением олигометастатической прогрессии позволяет достичь длительного (более 2 лет) и устойчивого контроля метастатической ФлК, рефрактерной к химиотерапии и мультикиназным ингибиторам.

Поступила / Received 17.04.2024
Поступила после рецензирования / Revised 06.05.2024
Принята в печать / Accepted 15.05.2024

[3] Клиническое испытание NCT04248569: DNAJB1-PRKACA Вакцина Fusion Kinase Peptide в сочетании с ниволумабом и ипилимумабом для пациентов с фиброламеллярной гепатоцеллюлярной карциномой. Режим доступа: https://ichgcp.net/ru/clinical-trials-registry/NCT04248569.

Список литературы / References

1. Craig JR, Peters RL, Edmondson HA, Omata M. Fibrolamellar carcinoma of the liver: a tumor of adolescents and young adults with distinctive clinico-pathologic features. *Cancer.* 1980;46(2):372–379. https://doi.org/10.1002/1097-0142(19800715)46:2%3C372::aid-cncr2820460227%3E3.0.co;2-s.
2. Berman MM, Libbey NP, Foster JH. Hepatocellular carcinoma. Polygonal cell type with fibrous stroma – an atypical variant with a favorable prognosis. *Cancer.* 1980;46(6):1448–1455. https://doi.org/10.1002/1097-0142(19800915)46:6<1448::aid-cncr2820460626>3.0.co;2-j.
3. Liu S, Chan KW, Wang B, Qiao L. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(10):2617–2624. https://doi.org/10.1038/ajg.2009.440.
4. Torbenson MS. Morphologic Subtypes of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterol Clin North Am.* 2017;46(2):365–391. https://doi.org/10.1016/j.gtc.2017.01.009.
5. Ward SC, Huang J, Tickoo SK, Thung SN, Ladanyi M, Klimstra DS. Fibrolamellar carcinoma of the liver exhibits immunohistochemical evidence of both hepatocyte and bile duct differentiation. *Mod Pathol.* 2010;23(9):1180–1190. https://doi.org/10.1038/modpathol.2010.105.
6. Абдурахманов ДТ, Алиева СБ, Балахнин ПВ, Базин ИС, Болотина ЛВ, Бредер ВВ и др. *Рак печени (гепатоцеллюлярный): клинические рекомендации.* М.; 2022. 78 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/1_3.
7. Бредер ВВ, Базин ИС, Балахнин ПВ, Виршке ЭР, Косырев ВЮ, Ледин ЕВ и др. Злокачественные опухоли печени и желчевыводящей системы. *Злокачественные опухоли.* 2023;13(3s2-1):494–538. https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-494-538.
Breder VV, Bazin IS, Balakhnin PV, Virshke ER, Kosyrev VYu, Ledin EV et al. Malignant tumors of the liver and biliary system. *Malignant Tumours.* 2023;13(3s2-1):494–538. (In Russ.) https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-494-538.
8. Mayo SC, Mavros MN, Nathan H, Cosgrove D, Herman JM, Kamel I et al. Treatment and prognosis of patients with fibrolamellar hepatocellular carcinoma: a national perspective. *J Am Coll Surg.* 2014;218(2):196–205. https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2013.10.011.
9. Ang CS, Kelley RK, Choti MA, Cosgrove DP, Chou JF, Klimstra D et al. Clinicopathologic characteristics and survival outcomes of patients with fibrolamellar carcinoma: data from the fibrolamellar carcinoma consortium. *Gastrointest Cancer Res.* 2013;6(1):3–9. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3597938/.
10. Watanabe J, Nakashima O, Kojiro M. Clinicopathologic study on lymph node metastasis of hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 660 consecutive autopsy cases. *Jpn J Clin Oncol.* 1994;24(1):37–41. https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.jjco.a039672.
11. 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.
12. 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.
13. Bauer U, Mogler C, Braren RF, Algül H, Schmid RM, Ehmer U. Progression after Immunotherapy for Fibrolamellar Carcinoma. *Visc Med.* 2019;35(1):39–42. https://doi.org/10.1159/000497464.
14. Chakrabarti S, Tella SH, Kommalapati A, Huffman BM, Yadav S, Riaz IB et al. Clinicopathological features and outcomes of fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Oncol.* 2019;10(3):554–561. https://doi.org/10.21037/jgo.2019.01.35.
15. Polak P, Kim J, Braunstein LZ, Karlic R, Haradhavala NJ, Tiao G et al. A mutational signature reveals alterations underlying deficient homologous recombination repair in breast cancer. *Nat Genet.* 2017;49(10):1476–1486. https://doi.org/10.1038/ng.3934.
16. Kim J, Mouw KW, Polak P, Braunstein LZ, Kamburov A, Kwiatkowski DJ et al. Somatic ERCC2 mutations are associated with a distinct genomic signature in urothelial tumors. *Nat Genet.* 2016;48(6):600–606. https://doi.org/10.1038/ng.3557.
17. Berger R, Dinstag G, Tirosh O, Schiff E, Kleiner D, Aldape KD et al. Fibrolamellar carcinoma transcriptomic-based treatment prediction: complete response after nivolumab and ipilimumab. *J Immunother Cancer.* 2022;10(12):e005620. https://doi.org/10.1136/jitc-2022-005620.
18. De Toni EN, Roessler D. Using dual checkpoint blockade to treat fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Gut.* 2020;69(11):2056–2058. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-320604.
19. Kent P, Schadde E, Fisher OM, Cornelius A, Estberg E, Ellison J et al. Nivolumab and lenvatanib combination for fibrolamellar carcinoma. *J Clin Oncol.* 2022;40(16 Suppl.):4111. https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.4111.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Е.Ю. Антонова, В.В. Бредер, И.А. Джанян, Е.А. Мороз**
Написание текста – **Е.Ю. Антонова, В.В. Бредер, Е.В. Шарапова, К.К. Лактионов**
Обзор литературы – **Е.Ю. Антонова, К.А. Романова, И.В. Савченко, Р.И. Пименов**
Анализ материала – **Е.А. Мороз, К.А. Романова**
Редактирование – **И.А. Джанян, К.К. Лактионов, Р.И. Пименов**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Elena Yu. Antonova, Valeriy V. Breder, Irina A. Dzhanyan**
Text development – **Elena Yu. Antonova, Valeriy V. Breder, Elena V. Sharapova, Konstantin K. Laktionov**
Literature review – **Elena Yu. Antonova, Ilya V. Savchenko, Ksenia A. Romanova, Roman I. Pimenov**
Material analysis – **Ekaterina A. Moroz, Ksenia A. Romanova**
Editing text – **Irina A. Dzhanyan, Konstantin K. Laktionov, Roman I. Pimenov**

Согласие пациента на публикацию: пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patient signed informed consent regarding publishing his data.

Информация об авторах:

Антонова Елена Юрьевна, к.м.н., врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №3 отдела лекарственного лечения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; https://orcid.org/0000-0002-9740-3839; SPIN-код: 6335-7053; elenaantonova5@mail.ru
Джанян Ирина Анатольевна, врач-хирург отделения противоопухолевой лекарственной терапии №3 отдела лекарственного лечения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; https://orcid.org/0000-0002-6323-511X; i-dzhanyan@mail.ru
Савченко Илья Вячеславович, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №3 отдела лекарственного лечения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; https://orcid.org/0000-0003-2142-661X; sv2505.is2006@gmail.com
Мороз Екатерина Александровна, к.м.н., старший научный сотрудник, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; https://orcid.org/0000-0002-6775-3678; moroz-kate@yandex.ru
Лактионов Константин Константинович, д.м.н., профессор, профессор кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; https://orcid.org/0000-0003-4469-502X; SPIN-код: 7404-5133; AuthorID: 160970; lkoskos@mail.ru
Романова Ксения Александровна, к.м.н., врач-рентгенолог отдела лучевых методов диагностики опухолей консультативно-диагностического центра, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; https://orcid.org/0000-0002-8938-3313; SPIN-код: 3084-5827; luksenia@gmail.com
Пименов Роман Иванович, врач – детский онколог, Морозовская детская городская клиническая больница; 119049, Россия, Москва, 4-й Добрынинский переулок, д. 1/9; https://orcid.org/0000-0002-5913-3604; SPIN-код: 4931-5481;
Шарапова Елена Вячеславовна, врач-детский онколог поликлинического отделения НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. Л.А. Дурнова, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; https://orcid.org/0000-0002-5836-0338; sharapovae.v@yandex.ru
Бредер Валерий Владимирович, д.м.н., заведующий лекарственным отделом, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; https://orcid.org/0000-0002-6244-4294; SPIN-код: 9846-4360; AuthorID: 280121; vbreder@yandex.ru

Information about the authors:

Elena Yu. Antonova, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Department of Antitumor Drug Therapy No. 3, Department of Drug Treatment, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; https://orcid.org/0000-0002-9740-3839; elenaantonova5@mail.ru
Irina A. Dzhanyan, Surgeon, Department of Antitumor Drug Therapy No. 3, Department of Drug Treatment, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; https://orcid.org/0000-0002-6323-511X; i-dzhanyan@mail.ru
Ilya V. Savchenko, Oncologist, Department of Antitumor Drug Therapy No. 3, Department of Drug Treatment, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; https://orcid.org/0000-0003-2142-661X; sv2505.is2006@gmail.com
Ekaterina A. Moroz, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Pathologist of the Pathology Department, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; https://orcid.org/0000-0002-6775-3678; moroz-kate@yandex.ru
Konstantin K. Laktionov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Oncology and Radiation Therapy, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; https://orcid.org/0000-0003-4469-502X; lkoskos@mail.ru
Ksenia A. Romanova, Cand. Sci. (Med.), Radiologist, Department of Radiation Methods for Tumor Diagnostics, Consultative and Diagnostic Center, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; https://orcid.org/0000-0002-8938-3313; luksenia@gmail.com
Roman I. Pimenov, Pediatric Oncologist, Morozov Children's City Clinical Hospital; 1/9, 4th Dobryninsky Lane, Moscow, 119049, Russia; https://orcid.org/0000-0002-5913-3604
Elena V. Sharapova, Pediatric Oncologist of the Outpatient Department of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after acad. L.A. Durnov, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; https://orcid.org/0000-0002-5836-0338; sharapovae.v@yandex.ru
Valeriy V. Breder, Dr. Sci. (Med.), Head of the Medicine Department, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; https://orcid.org/0000-0002-6244-4294; vbreder@yandex.ru