

Журнал кафедры онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого
ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Современная Онкология

2021

Том 23, №2

Тема номера: Клиническая онкология

Journal of Modern Oncology

2021

Vol. 23, No. 2

Современная Онкология

modernonco.orscience.ru

Том 23, №2, 2021

«Современная Онкология» – рецензируемое научно-практическое периодическое печатное издание для профессионалов в области здравоохранения, предоставляющее основанную на принципах доказательной медицины методическую, аналитическую и научно-практическую информацию в сфере онкологии, гематологии и химиотерапии. Год основания журнала – 1999.

Журнал включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, распоряжением Минобрнауки России от 28 декабря 2018 г.

Журнал включен в базы данных ВИНТИ РАН, высшей аттестационной комиссии (ВАК), CrossRef, международную справочную систему «Ulrich's Periodicals Directory», международный каталог WorldCat, электронную библиотеку «CyberLeninka», платформу «Directory of Open Access Journals» (DOAJ).

Журнал индексируется в следующих базах данных: ядро РИНЦ, Scopus.

Главный редактор

Поддубная Ирина Владимировна, академик РАН, д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Ответственные секретари

Огнерубов Николай Алексеевич, д.м.н., профессор, Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина, Тамбов, Россия

Колядина Ирина Владимировна, д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, Москва, Россия

Редакционная коллегия

Стилиди Иван Сократович, академик РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Россия

Важенин Андрей Владимирович, академик РАН, д.м.н., профессор, Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины, Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия

Горбунова Вера Андреевна, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Россия

Дворниченко Виктория Владимировна, д.м.н., профессор, Иркутская медицинская академия последипломного образования – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Областной онкологический диспансер, Иркутск, Россия

Жордания Кирилл Иосифович, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия

Кадагидзе Заира Григорьевна, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Россия

Моисеев Владимир Михайлович, д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи [онкологический], Санкт-Петербург, Россия

Поляков Владимир Георгиевич, академик РАН, д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Хасанов Рустем Шамильевич, чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Казань, Россия

Невзорова Диана Владимировна, к.м.н., Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

Омельяновский Виталий Владимирович, д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Научно-исследовательский финансовый институт, Москва, Россия

Сычев Дмитрий Алексеевич, чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Редакционный совет

Франк Георгий Авраамович, академик РАН, д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Алиев Мамед Джавадович, академик РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр радиологии, Москва, Россия

Давыдов Михаил Иванович, академик РАН, д.м.н., профессор, Ассоциация онкологов России, Москва, Россия

Каприн Андрей Дмитриевич, академик РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр радиологии, Москва, Россия

Кушлинский Николай Евгеньевич, академик РАН, д.м.н., профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия

Подвизников Сергей Олегович, д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Тюляндин Сергей Алексеевич, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Россия

Имянитов Евгений Наумович, чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург, Россия

Ван де Вельде Корнелис, профессор, Университетский медицинский центр, Лейден, Нидерланды

Галламины Андреа, профессор, Центр по борьбе с раком Антуана Лаккаса, Ницца, Франция

Драйлинг Мартин, профессор, Университет Мюнхена, Мюнхен, Германия

Кавалли Франко, профессор, Онкологический институт Южной Швейцарии, Беллинзона, Швейцария

Энгерт Андреас, профессор, Университетский госпиталь, Кельн, Германия

Зинзани Пьер Луиджи, д.м.н., профессор, Институт гематологии «Л. и А. Серджаньоли» Болонского университета, Болонья, Италия

Гиа Паоло, д.м.н., профессор, Университет Вита-Салуте Сан-Рафаэле, Милан, Италия

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций. Свидетельство о регистрации: ПИ №ФС77-63964.

Периодичность: 4 раза в год.

УЧРЕДИТЕЛЬ: ЗАО «МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДАНИЯ»

Издание распространяется бесплатно и по подписке.

Общий тираж: 5 тыс. экз.

Каталог «Пресса России» 45140.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором:

consiliummedicum.ru

В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала. Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного производственно-практического издания допускаются без размещения знака информационной продукции.

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.

Все права защищены. 2021 г.

ИЗДАТЕЛЬ:

ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ»

Адрес: 127055, Москва, а/я 106

Сайт: consiliummedicum.ru

Коммерческий отдел

E-mail: sales@omnidocor.ru

Светлана Каргина

+7 (495) 098-03-59 (доб. 330)

Работа с подписчиками:

subscribe@omnidocor.ru

РЕДАКЦИЯ

Адрес: 127055, Россия, Москва,

ул. Новослободская, 31с4

Телефон: +7 (495) 098-03-59

E-mail: editor@consiliummedicum.ru

Главный редактор издательства:

Борис Филимонов

Научный редактор:

Маргарита Капелович

Литературные редакторы-корректоры:

Марина Витвицкая, Евгения Аратова,

Ольга Мелентьева

Дизайн и верстка: Лариса Капырина

Типография:

ООО «Тверской Печатный Двор»

170100, Тверь, ул. Московская, 82/13а, к. 14



Journal of Modern Oncology

modernonco.orscience.ru

Vol. 23, No. 2, 2021

Journal of Modern Oncology is a peer reviewed scholarly journal for healthcare professionals, based on the principles of evidence-based medicine.

This periodical publishes papers of scientists and practitioners-oncologist not only from Russia as well as from the near and far abroad. The Journal publishes articles on clinical problems in oncology.

Journal of Modern Oncology has been issued since 1999.

The Journal has been included in the list of Russian Peer-Reviewed Scientific Journals, which publish major scientific results of dissertations for PhD degree. The Journal has been included in VINITI databases, Higher Attestation Commission under the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, CrossRef, Ulrich's International Periodicals Directory, Library Catalog Worldcat, CyberLeninka Electronic Library and Directory of Open Access Journals (DOAJ).

The Journal is indexed in Russian Science Citation Index (RSCI) and Scopus.

Editor-in-Chief

Irina V. Poddubnaya,
M.D., Ph.D., Professor,
Academician
of the Russian Academy
of Sciences, Russian Medical
Academy
of Continuous Professional
Education, Moscow, Russia

Executive secretaries

Nikolai A. Ognerubov,
M.D., Ph.D., Professor,
Derzhavin Tambov State
University, Tambov, Russia

Irina V. Kolyadina,
M.D., Ph.D., Professor,
Russian Medical Academy
of Continuous Professional
Education, Kulakov National
Medical Research Center
for Obstetrics, Gynecology
and Perinatology,
Moscow, Russia

Editorial Board

Ivan S. Stilidi, M.D., Ph.D., Professor, Academician
of the Russian Academy of Sciences, Blokhin National Medical
Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Andrei V. Vazhenin, M.D., Ph.D., Professor, Academician
of the Russian Academy of Sciences, Chelyabinsk Regional
Center of Oncology and Nuclear Medicine, South Ural State
Medical University, Chelyabinsk, Russia

Vera A. Gorbunova, M.D., Ph.D., Professor, Blokhin National
Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Victoria V. Dvornichenko, M.D., Ph.D., Professor, Irkutsk Medical
Academy of Postgraduate Education – branch of Russian
Medical Academy of Continuous Professional Education,
Regional Cancer Center, Irkutsk, Russia

Kirill I. Zhordaniya, M.D., Ph.D., Professor, Blokhin National
Medical Research Center of Oncology, Yevdokimov Moscow
State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Zaira G. Kadagidze, M.D., Ph.D., Professor, Blokhin National
Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Vladimir M. Moiseenko, M.D., Ph.D., Professor, Saint Petersburg
Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types
of Medical Care (Oncological), Saint Petersburg, Russia

Vladimir G. Polyakov, M.D., Ph.D., Professor, Academician
of the Russian Academy of Sciences, Russian Medical
Academy of Continuous Professional Education,
Moscow, Russia

Rustem Sh. Khasanov, M.D., Ph.D., Professor, Corresponding
Member of the Russian Academy of Sciences, Kazan State
Medical Academy – branch of Russian Medical Academy
of Continuous Professional Education, Kazan, Russia

Diana V. Nevzorova, Ph.D., Professor, Sechenov First Moscow
State Medical University, Moscow, Russia

Vitalii V. Omel'ianovskii, M.D., Ph.D., Professor, Russian Medical
Academy of Continuous Professional Education, Research
Financial Institute, Moscow, Russia

Dmitrii A. Sychev, M.D., Ph.D., Professor, Corresponding
Member of the Russian Academy, Russian Medical Academy
of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Editorial Council

Georgii A. Frank, M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy
of Sciences, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education,
Moscow, Russia

Mamed D. Aliev, M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy
of Sciences, National Medical Research Radiological Center, Moscow, Russia

Mikhail I. Davydov, M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy
of Sciences, Russian Association of Oncologists, Moscow, Russia

Andrey D. Kaprin, M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy
of Sciences, National Medical Research Radiological Center, Moscow, Russia

Nikolay E. Kushlinskii, M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian
Academy of Sciences, Yevdokimov Moscow State University of Medicine
and Dentistry, Moscow, Russia

Sergey O. Podvyaznikov, M.D., Ph.D., Professor, Russian Medical Academy
of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Sergey A. Tyulyandin, M.D., Ph.D., Professor, Blokhin National Medical Research
Center of Oncology, Moscow, Russia

Evgenii N. Imianitov, M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member
of the Russian Academy of Sciences, Petrov National Medical Research Center
of Oncology, Saint Petersburg, Russia

Cornelis Van de Velde, M.D., Ph.D., Professor, Leiden University Medical Centre,
Leiden, The Netherlands

Andrea Gallamini, M.D., Professor, Antoine-Lacassagne Cancer Center, Nice,
France

Martin Dreyling, M.D., Professor, Department of Internal Medicine, University
Hospital, Ludwig Maximilian University Munich, Munich, Germany

Franco Cavalli, M.D., Professor, Oncology Institute of Southern Switzerland,
Bellinzona, Switzerland

Andreas Engert, M.D., Professor, German Hodgkin Study Group, University
Hospital of Cologne, Cologne, Germany

Pier Luigi Zinzani, M.D., Ph.D., Professor, Institute of Hematology
"L. e A. Seràgnoli", University of Bologna, Bologna, Italy

Paolo Ghia, M.D., Ph.D., Professor, Università Vita-Salute San Raffaele,
Milano, Italy

The Journal is registered in Federal Service for Supervision of Communications,
Information Technology and Mass Media.

Registration number: ПИ №ФЦ77-63964.

Publication frequency: 4 times per year.

FOUNDER: MEDITSINSKIE IZDANIYA

The Journal content is free. Subscribe form is on the website.

Circulation: 5000 copies.

Catalogue "Pressa Rossi" 45140.

Authors should acquaint themselves with the author guidelines and the publishing
agreement before submitting an article. Information for authors at

consiliummedicum.ru

The articles present authors' point of view that may not coincide with the Editorial
official standpoint.

The Editorial Office assumes no responsibility for promotional material content.

According to Roskomnadzor recommendations publication and distribution

of this practical edition are allowed without content rating system sign.

Reproduction of published materials in whole or in part is prohibited

without the prior written consent of the copyright owner.

All rights reserved. 2021.

PUBLISHER: CONSILIUM MEDICUM

Address: P.O. box 106

127055, Moscow, Russia

Website: consiliummedicum.ru

Sales Department

E-mail: sales@omnidocor.ru

Svetlana Kargina

+7 (495) 098-03-59 (ext. 330)

Subscription:

subscribe@omnidocor.ru

EDITORIAL OFFICE

Address: 31b4 Novoslobodskaya st.,
Moscow, Russia

Phone: +7 (495) 098-03-59

E-mail: editor@consiliummedicum.ru

Editor-in-Chief of the Publishing House:

Boris Filimonov

Science Editor:

Margarita Kapelovich

Literary editors-proofreaders:

Marina Vitvitskaya, Evgeniia Aratova,

Olga Melenteva

Design and layout: Larisa Kapyrina

Printing House: Tverskoi Pechatnyi Dvor

82/13a-b14 Moskovskaya st., Tver, Russia



CONSILIUM
MEDICUM

OmniDoctor.ru

КЛИНИЧЕСКАЯ ОНКОЛОГИЯ

Клинические рекомендации

Рак предстательной железы

А.Д. Каприн, Б.Я. Алексеев, В.Б. Матвеев, Д.Ю. Пушкар',
А.В. Говоров, Н.А. Горбань, А.А. Киричек, В.А. Бирюков,
М.И. Волкова, И.А. Гулидов, Ю.В. Гуменецкая, В.В. Крылов,
О.Б. Карякин, А.А. Крашенинников, Ю.С. Мардынский, К.М. Ньюшко,
Т.И. Захарова, А.А. Костин, Е.В. Хмелевский, А.А. Феденко,
Л.В. Болотина, Н.А. Фалалеева, Е.В. Филоненко, А.А. Невольских,
С.А. Иванов, Ж.В. Хайлова, Т.Г. Геворкян

Страница Кокрейновской библиотеки

Использование эритропоэтинов в онкологии

Л.Е. Зиганшина, И.В. Поддубная, Д.А. Сычев

Новости

**Российский экспертный совет по применению нового
высокоселективного ингибитора тирозинкиназы
Брутона занубрутиниба в лечении пациентов
с рецидивом/рефрактерным течением лимфомы из клеток
мантии. Обзор мероприятия**

К.Д. Капланов

Обзор

**Рефрактерный метастатический колоректальный рак:
вызовы и пути решения в период пандемии COVID-19**

М.И. Секачева, А.С. Фатьянова, Д.А. Меретуков, А.В. Жиленкова,
А.С. Русанов, А.А. Рожков, А.А. Гурьянова, Н.Н. Багмет

Практический опыт

**Опыт работы отделения хирургического лечения опухолей
костей и мягких тканей в период пандемии COVID-19**

А.В. Бухаров, В.А. Державин, А.В. Ядрина, Д.А. Ерин

Обзор

**Биологические особенности протоковой карциномы in situ:
клиническая роль и основа для индивидуализации
лечения**

И.В. Колядина, А.С. Бутримова, И.В. Поддубная,
В.В. Кометова, В.В. Родионов

Новости

**Мутация PIK3CA: изменяя парадигму терапии
гормонозависимого HER2-отрицательного
метастатического рака молочной железы.
Обзор спутного симпозиума**

М. Арнедос, И.П. Ганьшина, М.А. Фролова, М.И. Глузман

Оригинальная статья

**Результаты изучения иммунофенотипа рака молочной
железы и его взаимосвязь с показателями гемопоэза**

Д.А. Рябчиков, С.В. Чулкова, Ф.А. Шамилов, Н.В. Чантурия,
С.Д. Желтиков, Н.Н. Тупицын

Клинический случай

**Синхронные метастазы в щитовидную железу при раке
молочной железы. Клиническое наблюдение**

Н.А. Огнерубов, Т.С. Антипова, Е.Е. Палкина

Клинический случай

**Современные возможности иммунотерапии в лечении
распространенного мелкоклеточного рака легкого:
опыт применения дурвалумаба**

А.С. Жабина, Ф.В. Моисеенко, Н.М. Волков, Н.Х. Абдулова,
В.М. Моисеенко

CLINICAL ONCOLOGY

211 Guidelines

Prostate cancer

Andrei D. Kaprin, Boris Ia. Alekseev, Vsevolod B. Matveev,
Dmitrii Iu. Pushkar', Aleksandr V. Govorov, Nina A. Gorban',
Andrei A. Kirichek, Vitalii A. Biriukov, Mariia I. Volkova, Igor A. Gulidov,
Iuliia V. Gumenetskaia, Valerii V. Krylov, Oleg B. Kariakin,
Aleksai A. Krashennnikov, Iurii S. Mardynskii, Kirill M. Niushko,
Tatiana I. Zakharova, Andrei A. Kostin, Evgenii V. Khmelevskii, Aleksandr
A. Fedenko, Larisa V. Bolotina, Natalia A. Falaleeva,
Elena V. Filonenko, Aleksei A. Nevol'skikh, Sergei A. Ivanov,
Zhanna V. Khailova, Tigran G. Gevorkian

248 The Cochrane Library page

The use of erythropoietins in oncology

Liliya E. Ziganshina, Irina V. Poddubnaia, Dmitrii A. Sychev

253 News

**The Russian Expert Council on the application of new highly
selective inhibitor of Bruton's tyrosine kinase zanubrutinib
in the treatment of patients with relapsed/refractory mantle
cell lymphoma. Event review**

Kamil D. Kaplanov

256 Review

**Refractory metastatic colorectal cancer: challenges
and solutions during the COVID-19 pandemic**

Marina I. Sekacheva, Anastasia S. Fatyanova, Daur A. Meretukov,
Angelina V. Zhilenkova, Aleksandr S. Rusanov, Aleksandr A. Rozhkov,
Anastasiia A. Guryanova, Nikolay N. Bagmet

260 Best Practice

**Experience of the department of surgical treatment of bone
and soft tissue tumors during COVID-19 pandemic period**

Artem V. Bukharov, Vitalii A. Derzhavin, Anna V. Yadrina, Dmitrii A. Erin

263 Review

**Biological features of ductal carcinoma in situ:
clinical role and basis for treatment individualization**

Irina V. Kolyadina, Anastasia S. Butrimova, Irina V. Poddubnaya,
Vlada V. Kometova, Valery V. Rodionov

269 News

**PIK3CA mutation: changing the paradigm
of HR+ HER2-negative metastatic breast cancer therapy.
Review of the satellite symposium**

Monica Arnedos, Inna P. Ganshina, Mona A. Frolova, Mark I. Gluzman

275 Original Article

**Breast cancer immunophenotype and its relationship
with haematopoiesis**

Denis A. Ryabchikov, Svetlana V. Chulkova, Farhad A. Shamilov,
Nail V. Chanturia, Sergey D. Zheltikov, Nikolay N. Tupitsyn

280 Case Report

Synchronous thyroid gland metastases from breast cancer

Nikolai A. Ognerubov, Tatyana S. Antipova, Elena E. Palkina

287 Case Report

**Modern possibilities of immunotherapy in the treatment
of extensive-stage small cell lung cancer:
experience of durvalumab application**

Albina S. Zhabina, Fedor V. Moiseenko, Nikita M. Volkov,
Nuriniso Kh. Abduloeva, Vladimir M. Moiseenko

Клинический случай

Применение комбинации атезолизумаба и химиотерапии в 1-й линии метастатического мелкоклочного рака легкого. Клинический опыт
Н.А. Огнерубов, Т.С. Антипова

292 Case Report
The use of atezolizumab in combination with chemotherapy in first-line of metastatic small cell lung cancer
Nikolai A. Ognerubov, Tatyana S. Antipova

Оригинальная статья

Исходы неoadъювантной химиотерапии резектабельного, погранично резектабельного и местно-распространенного рака поджелудочной железы
К.Д. Далгатова, Н.Н. Семенов, М.В. Козодаева

300 Original Article
Outcomes of neoadjuvant chemotherapy in resectable, borderline resectable and locally advanced pancreatic cancer
Kamil D. Dalgatov, Nikolai N. Semenov, Margarita V. Kozodaeva

Оригинальная статья

Определение опухолю-инфильтрирующих лимфоцитов у пациентов с раком желудка
Г.Г. Хакимова, Я.А. Божченко, Т.Н. Заботина, А.А. Трякин

307 Original Article
The identification of tumor-infiltrating lymphocytes in patients with stomach cancer
Gulnoz G. Khakimova, Yana A. Bozhchenko, Tatyana N. Zabolina, Alexey A. Tryakin

Оригинальная статья

Фармакогенетические маркеры токсичности химиотерапии опухолей желудочно-кишечного тракта: предварительный анализ
Д.С. Федоринов, Р.Н. Гейдаров, И.А. Шашков, В.М. Михайлович, М.А. Лядова, И.А. Покатаев, В.К. Лядов

314 Original Article
Pharmacogenetic markers of chemotherapy toxicity in gastrointestinal tumors: a preliminary analysis
Denis S. Fedorinov, Rustam N. Geidarov, Igor A. Shashkov, Vladimir M. Mikhailovich, Marina A. Lyadova, Ilya A. Pokataev, Vladimir K. Lyadov

Обзор

Иммуноопосредованные нежелательные явления при терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета: обзор литературы
М.А. Лядова, В.К. Лядов

319 Review
Immune-mediated adverse events in immune checkpoint inhibitors therapy: literature review
Marina A. Lyadova, Vladimir K. Lyadov

Обзор

Новое моноклональное антитело к CD38 изатуксимаб в терапии множественной миеломы: эффективность и безопасность
К.Э. Затолочина, С.К. Зырянов, Е.А. Ушкалова

327 Review
Isatuximab, a novel anti-CD38 monoclonal antibody in the treatment of multiple myeloma: efficacy and safety
Karina E. Zatolochina, Sergey K. Zyryanov, Elena A. Ushkalova

Обзор

Акалбрутиниб в терапии хронического лимфолейкоза: обзор актуальных данных
А.А. Петренко, М.И. Кислова, Е.А. Дмитриева, Е.А. Никитин

332 Review
Acalabrutinib in the treatment of chronic lymphocytic leukemia: a review of recent evidence
Andrei A. Petrenko, Maria I. Kislova, Elena A. Dmitrieva, Eugene A. Nikitin

Клинический случай

Метастатический рак шейки матки: клинический опыт применения пембролизумаба
А.Э. Протасова, Л.В. Страх, Е.И. Ландо, Е.В. Сидоркина

340 Case Report
Metastatic cervical cancer: clinical experience with pembrolizumab application
Anna E. Protasova, Liubov V. Strakh, Elena I. Lando, Elena V. Sidorkina

Обзор

Современные подходы к диагностике злокачественных трофобластических опухолей
С.Н. Мамедли, М.А. Чекалова, Л.А. Мещерякова

345 Review
Modern approaches to the diagnosis of malignant trophoblastic tumors
Siusan N. Mamedli, Marina A. Chekalova, Liudmila A. Meshcheriakova

Обзор

Современные подходы к терапии инвазивных микозов у онкологических пациентов
А.О. Приходченко, В.М. Нечушкина, П.В. Вяткин

349 Review
Modern approaches to the therapy of invasive mycoses in cancer patients
Aleksy O. Prikhodchenko, Valentina M. Nechuskina, Pavel V. Vyatkin

Новости

Важность профилактики нейтропении в терапии злокачественных опухолей головы и шеи. Обзор выступления
А.М. Мудунов

356 News
The importance of the prevention of treatment induced neutropenia in patients with malignant neoplasms of the head and neck
Ali M. Mudunov

Рак предстательной железы

Клинические рекомендации

А.Д. Каприн^{1,2}, Б.Я. Алексеев¹, В.Б. Матвеев³, Д.Ю. Пушкар⁴, А.В. Говоров⁴, Н.А. Горбань⁵, А.А. Киричек^{6,7}, В.А. Бирюков⁸, М.И. Волкова³, И.А. Гулидов⁸, Ю.В. Гуменецкая⁸, В.В. Крылов⁸, О.Б. Карякин⁸, А.А. Крашенинников⁹, Ю.С. Мардынский⁸, К.М. Ньюшко⁹, Т.И. Захарова³, А.А. Костин¹, Е.В. Хмелевский⁹, А.А. Феденко⁹, Л.В. Болотина⁹, Н.А. Фалалеева⁸, Е.В. Филоненко⁹, А.А. Невольских⁸, С.А. Иванов⁸, Ж.В. Хайлова⁸, Т.Г. Геворкян³

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки России, Москва, Россия;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (Москва, Россия);

⁵ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия;

⁶АНО ДПО «Московский медико-социальный институт им. Ф.П. Газа», Москва, Россия;

⁷ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁸Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия;

⁹Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Ключевые слова: рак предстательной железы, клинические рекомендации

Для цитирования: Каприн А.Д., Алексеев Б.Я., Матвеев В.Б., Пушкар Д.Ю., Говоров А.В., Горбань Н.А., Киричек А.А., Бирюков В.А., Волкова М.И., Гулидов И.А., Гуменецкая Ю.В., Крылов В.В., Карякин О.Б., Крашенинников А.А., Мардынский Ю.С., Ньюшко К.М., Захарова Т.И., Костин А.А., Хмелевский Е.В., Феденко А.А., Болотина Л.В., Фалалеева Н.А., Филоненко Е.В., Невольских А.А., Иванов С.А., Хайлова Ж.В., Геворкян Т.Г. Рак предстательной железы. Клинические рекомендации. Современная Онкология. 2021; 23 (2): 211–247. DOI: 10.26442/18151434.2021.2.200959

Информация об авторах / Information about the authors

Каприн Андрей Дмитриевич — акад. РАН, д-р мед. наук, проф., ген. дир. ФГБУ «НМИЦ радиологии», зав. каф. урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, засл. врач РФ. ORCID: 0000-0001-8784-8415

Алексеев Борис Яковлевич — д-р мед. наук, проф., зам. дир. по науке ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Матвеев Всеволод Борисович — чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. дир. по научной и инновационной работе и зав. урологическим отд-нием ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», президент Российского общества онкоурологов

Пушкар Дмитрий Юрьевич — чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», гл. уролог Минздрава России, Российское общество урологов

Говоров Александр Викторович — д-р мед. наук, проф. каф. урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», Российское общество урологов. ORCID: 0000-0003-3299-0574

Горбань Нина Андреевна — канд. мед. наук, нач. центра патоморфологии и молекулярно-генетической диагностики ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой», Российское общество онкопатологов

Киричек Андрей Андреевич — ассистент каф. хирургических болезней с курсом онкологии АНО ДПО «ММСИ им. Ф.П. Газа», врач-онколог ГБУЗ МГОБ №62, Российское общество онкоурологов

Бирюков Виталий Александрович — канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний с группой брахитерапии рака предстательной железы МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Волкова Мария Игоревна — д-р мед. наук, вед. науч. сотр. урологического отд-ния ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», проф. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО

Гулидов Игорь Александрович — зав. отд-нием протонной и фотонной терапии МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Гуменецкая Юлия Васильевна — д-р мед. наук, зав. отд-нием радиотерапии МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Крылов Валерий Васильевич — д-р мед. наук, зав. отд-нием радионуклидной терапии МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Карякин Олег Борисович — д-р мед. наук, зав. отд-нием лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний с группой брахитерапии рака предстательной железы МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии», Российское общество клинической онкологии

Крашенинников Алексей Артурович — мл. науч. сотр. отд. опухолей репродуктивных и мочевыводящих органов МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Мардынский Юрий Станиславович — чл.-кор. РАН, зав. отд. лучевой терапии МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Ньюшко Кирилл Михайлович — канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отд. опухолей репродуктивных и мочевыводящих органов МНИОИ им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Andrei D. Kaprin — D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, National Medical Research Center of Radiology, People's Friendship University of Russia (RUDN University). ORCID: 0000-0001-8784-8415

Boris Ia. Alekseev — D. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center of Radiology

Vsevolod B. Matveev — D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Dmitrii Iu. Pushkar — D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Aleksandr V. Govorov — D. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID: 0000-0003-3299-0574

Nina A. Gorban' — Cand. Sci. (Med.), Central Clinical Hospital with a Polyclinic

Andrei A. Kirichek — Assistant, Gaaz Moscow Medical and Social Institute, Moscow City Oncological Hospital №62

Vitalii A. Biriukov — Cand. Sci. (Med.), Tsyb Medical Radiological Scientific Center — branch of the National Medical Research Center for Radiology

Mariia I. Volkova — D. Sci. (Med.), Prof., Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Igor A. Gulidov — department head, Tsyb Medical Radiological Scientific Center — branch of the National Medical Research Center for Radiology

Iuliia V. Gumenetskaia — D. Sci. (Med.), Tsyb Medical Radiological Scientific Center — branch of the National Medical Research Center for Radiology

Valerii V. Krylov — D. Sci. (Med.), Tsyb Medical Radiological Scientific Center — branch of the National Medical Research Center for Radiology

Oleg B. Kariakin — D. Sci. (Med.), Tsyb Medical Radiological Scientific Center — branch of the National Medical Research Center for Radiology

Aleksei A. Krashennnikov — Research Assistant, Herzen Moscow Scientific Research Institute of Oncology — branch of the National Medical Research Center for Radiology

Iurii S. Mardynskii — Corr. Memb. RAS, Tsyb Medical Radiological Scientific Center — branch of the National Medical Research Center for Radiology

Kirill M. Niushko — Cand. Sci. (Med.), Herzen Moscow Scientific Research Institute of Oncology — branch of the National Medical Research Center for Radiology

Prostate cancer

Clinical recommendations

Andrei D. Kaprin^{1,2}, Boris Ia. Alekseev¹, Vsevolod B. Matveev³, Dmitrii Iu. Pushkar¹⁴, Aleksandr V. Govorov⁴, Nina A. Gorban¹⁵, Andrei A. Kirichek^{6,7}, Vitalii A. Biriukov⁸, Mariia I. Volkova³, Igor A. Gulidov⁸, Iuliia V. Gumenetskaia⁸, Valerii V. Krylov⁸, Oleg B. Kariakin⁸, Aleksei A. Krashenninnikov⁹, Iurii S. Mardynskii⁸, Kirill M. Niushko⁹, Tatiana I. Zakharova³, Andrei A. Kostin¹, Evgenii V. Khmelevskii⁹, Aleksandr A. Fedenko⁹, Larisa V. Bolotina⁹, Natalia A. Falaleeva⁸, Elena V. Filonenko⁹, Aleksei A. Nevol'skikh⁸, Sergei A. Ivanov⁸, Zhanna V. Khailova⁸, Tigran G. Gevorkian³

¹National Medical Research Center of Radiology, Moscow, Russia;

²People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia;

³Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

⁴Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

⁵Central Clinical Hospital with a Polyclinic, Moscow, Russia;

⁶Gaaz Moscow Medical and Social Institute, Moscow, Russia;

⁷Moscow City Oncological Hospital №62, Moscow, Russia;

⁸Tsyb Medical Radiological Scientific Center – branch of the National Medical Research Center for Radiology, Obninsk, Russia;

⁹Herzen Moscow Scientific Research Institute of Oncology – branch of the National Medical Research Center for Radiology, Moscow, Russia

Keywords: prostatic cancer, clinical guidelines

For citation: Kaprin AD, Alekseev BI, Matveev VB, Pushkar' DI, Govorov AV, Gorban' NA, Kirichek AA, Biriukov VA, Volkova MI, Gulidov IA, Gumenetskaia IuV, Krylov VV, Kariakin OB, Krashenninnikov AA, Mardynskii IuS, Niushko KM, Zakharova TI, Kostin AA, Khmelevskii EV, Fedenko AA, Bolotina LV, Falaleeva NA, Filonenko EV, Nevol'skikh AA, Ivanov SA, Khailova ZhV, Gevorkian TG. Prostate cancer. Clinical recommendations. Journal of Modern Oncology. 2021; 23 (2): 211–247. DOI: 10.26442/18151434.2021.2.200959

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: C61
Год утверждения (частота пересмотра): 2021

Возрастная категория: взрослые

Год окончания действия: 2023

ID: 12

Разработчики клинической рекомендации:

- Общероссийская общественная организация «Российское общество урологов»
- Ассоциация онкологов России
- Общероссийская общественная организация «Российское общество онкоурологов»
- Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии»

Одобрено Научно-практическим советом Минздрава России

Оглавление

Список сокращений

Термины и определения

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Захарова Татьяна Ивановна – канд. мед. наук, врач-патоморфолог, патологоанатомическое отделение ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Костин Андрей Александрович – зам. ген. дир. по науке ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Хмелевский Евгений Витальевич – зав. отд. лучевой терапии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Феденко Александр Александрович – д-р мед. наук, зав. отд. лекарственного лечения опухолей МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Болотина Лариса Владимировна – д-р мед. наук, зав. отд. химиотерапии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: lbolotina@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4879-2687

Фалалева Наталья Александровна – д-р мед. наук, зав. отд. лекарственного лечения злокачественных новообразований МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Филоненко Елена Вячеславовна – д-р мед. наук, проф., зав. центра лазерной и фотодинамической диагностики и терапии опухолей МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Невольских Алексей Алексеевич – д-р мед. наук, зам. дир. по лечебной МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Иванов Сергей Анатольевич – проф. РАН, д-р мед. наук, дир. МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Хайлова Жанна Владимировна – канд. мед. наук, зам. дир. по организационно-методической работе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Геворкян Тигран Гагикович – зам. дир. НИИ КЭР ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Tatiana I. Zakharova – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Andrei A. Kostin – deputy general director, National Medical Research Center of Radiology

Evgenii V. Khmelevskii – department head, Herzen Moscow Scientific Research Institute of Oncology – branch of the National Medical Research Center for Radiology

Aleksandr A. Fedenko – D. Sci. (Med.), department head, Herzen Moscow Scientific Research Institute of Oncology – branch of the National Medical Research Center for Radiology

Larisa V. Bolotina – D. Sci. (Med.), Herzen Moscow Research and Scientific Oncology Institute – branch of the National Medical Research Center for Radiology. E-mail: lbolotina@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4879-2687

Natalia A. Falaleeva – D. Sci. (Med.), department head, Tsyb Medical Radiological Scientific Center – branch of the National Medical Research Center for Radiology

Elena V. Filonenko – D. Sci. (Med.), Prof., department head, Herzen Moscow Scientific Research Institute of Oncology – branch of the National Medical Research Center for Radiology

Aleksei A. Nevol'skikh – D. Sci. (Med.), Tsyb Medical Radiological Scientific Center – branch of the National Medical Research Center for Radiology

Sergei A. Ivanov – D. Sci. (Med.), Prof. RAS, Tsyb Medical Radiological Scientific Center – branch of the National Medical Research Center for Radiology

Zhanna V. Khailova – Cand. Sci. (Med.), Tsyb Medical Radiological Scientific Center – branch of the National Medical Research Center for Radiology

Tigran G. Gevorkian – deputy director, Blokhin National Medical Research Center of Oncology

- 1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)
 2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики
 - 2.1. Жалобы и анамнез
 - 2.2. Физикальное обследование
 - 2.3. Лабораторные диагностические исследования
 - 2.4. Инструментальные диагностические исследования
 - 2.5. Иные диагностические исследования
 3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапию, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения
 - 3.1. Тщательное наблюдение (отсроченное лечение)
 - 3.2. Активное наблюдение
 - 3.3. Хирургическое лечение
 - 3.4. Лучевая терапия
 - 3.5. Лекарственная терапия
 - 3.6. Симптоматическая терапия: обезболивание
 - 3.7. Сопроводительная терапия у пациентов с раком предстательной железы
 - 3.8. Диетотерапия
 4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации
 - 4.1. Пререабилитация
 - 4.2. Первый этап реабилитации при хирургическом лечении
 - 4.3. Второй этап реабилитации при хирургическом лечении
 - 4.4. Третий этап реабилитации при хирургическом лечении
 - 4.5. Реабилитация при лучевой терапии
 5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики
 6. Организация оказания медицинской помощи
 7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)
- Критерии оценки качества медицинской помощи
Литература
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата
Приложение Б. Алгоритмы действий врача
Приложение В. Информация для пациента
Приложения Г1–ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Список сокращений

АДТ – андрогендепривационная терапия
БТ – брахитерапия
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ВБП – выживаемость без прогрессирования
ВБМ – выживаемость до появления отдаленных метастазов
ВУ – время удвоения
ГТ – гормонотерапия
ДГПЖ – доброкачественная гиперплазия предстательной железы
ДИ – доверительный интервал
ДЛТ – дистанционная лучевая терапия
ИГТ – интермиттирующая гормонотерапия
КРРПЖ – кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы
КТ – компьютерная томография
ЛГРГ – лютеинизирующего гормона релизинг-гормон
ЛТ – лучевая терапия
ЛУ – лимфатические узлы
ЛФК – лечебная физкультура
мГЧРПЖ – метастатический гормоночувствительный рак предстательной железы
мКРРПЖ – метастатический кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы
мпМРТ – мультипараметрическая магнитно-резонансная томография
мРПЖ – метастатический рак предстательной железы
МРТ – магнитно-резонансная томография
НЯ – нежелательные явления

ОВ – общая выживаемость
ОР – отношение рисков
ОСВ – опухоль-специфическая выживаемость
оПСА – общий простатспецифический антиген
ПЖ – предстательная железа
ПРИ – пальцевое ректальное исследование
ПСА – простатспецифический антиген
ПЭТ/КТ – позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией
рВБП – рентгенологическая выживаемость без прогрессирования
РКИ – рандомизированное клиническое исследование
РОД – разовая очаговая доза
РПЖ – рак предстательной железы
РПЭ – радикальная простатэктомия
РФП – радиофармпрепарат
свПСА – свободный простатспецифический антиген
СЛУ – сторожевой лимфоузел
СОД – суммарная очаговая доза
ТЛАЭ – тазовая лимфаденэктомия
ТПИ – трансректальное пальцевое исследование
ТРУЗИ – трансректальное ультразвуковое исследование
ТУР – трансуретральная резекция
УДД – уровень достоверности доказательств
УЗИ – ультразвуковое исследование
УУР – уровень убедительности рекомендаций
ХТ – химиотерапия
ЩФ – щелочная фосфатаза

ERAS (early rehabilitation after surgery) – ранняя реабилитация после операции
IGRT (image guided radiation therapy) – лучевая терапия, ориентированная на положение предстательной железы в режиме реального времени
IMRT (intensive modulated radiation therapy) – лучевая терапия с модуляцией интенсивности
IPSS (International Prostate Symptom Score) – Международный индекс симптомов при заболеваниях предстательной железы
ISUP (International Society of Urologists) – Международное общество уропатологов
PCA3 (prostate cancer antigen 3) – антиген рака предстательной железы 3
PHI (Prostate Health Index) – индекс здоровья предстательной железы
RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) – Группа по изучению эффективности лучевой терапии
-2проПСА – -2проэпизим свободного простатспецифического антигена
**Жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты
#Препарат, применяемый не в соответствии с показаниями к применению и противопоказаниями, способами применения и дозами, содержащимися в инструкции по применению лекарственного препарата (офф-лейбл)

Термины и определения

Брахитерапия (внутриканальная лучевая терапия – ЛТ) – имплантация радиоактивных зерен в ткань предстательной железы (ПЖ).

Второй этап реабилитации – реабилитация в стационарных условиях медицинских организаций (реабилитационных центров, отделений реабилитации), в ранний восстановительный период течения заболевания, поздний реабилитационный период, период остаточных явлений течения заболевания.

Международный индекс симптомов при заболеваниях ПЖ (International Prostate Symptom Score – IPSS) – вопросник для определения выраженности расстройств мочеиспускания.

Метастаз-направленная терапия – лечение по поводу метастазов опухоли (операция, предусматривающая хирургическое удаление метастаза, или ЛТ).

Первый этап реабилитации – реабилитация в период специализированного лечения основного заболевания (включая хирургическое лечение/химиотерапию/ЛТ) в отделениях медицинских организаций по профилю основного заболевания.

Преабилитация (prehabilitation) – реабилитация с момента постановки диагноза до начала лечения (хирургического лечения/химиотерапии/ЛТ).

Простатспецифический антиген – белок-онкомаркер, который указывает на возможное наличие злокачественного новообразования ПЖ.

Трансуретральная резекция ПЖ – эндоскопическая операция, подразумевающая удаление ткани ПЖ посредством инструмента, проведенного через мочеиспускательный канал.

Третий этап реабилитации – реабилитация в ранний и поздний реабилитационный периоды, период остаточных явлений течения заболевания в отделениях (кабинетах) реабилитации, физиотерапии, лечебной физкультуры, рефлексотерапии, мануальной терапии, психотерапии, медицинской психологии, кабинетах логопеда (учителя-дефектолога), оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, дневных стационарах, а также выездными бригадами на дому (в том числе в условиях санаторно-курортных организаций).

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Рак предстательной железы (РПЖ) – это злокачественное новообразование, возникающее из эпителия желез предстательной железы (ПЖ).

1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Этиология и патогенез данного заболевания остаются малоизученными. Многие исследования направлены на изучение диеты, продуктов питания, гормонального воздействия, а также инфекции в этиологии РПЖ. Распространенность РПЖ зависит от этнических и географических особенностей. Наиболее высокая заболеваемость у афроамериканцев, проживающих в США (на 60% выше, чем у белых американцев), наименее высокая – у китайцев, проживающих в Китае [1]. Помимо расовых особенностей факторами риска развития РПЖ считают генетическую предрасположенность, возраст мужчины и особенности питания. Вероятность развития опухоли ПЖ у мужчины, у которого один из ближайших родственников первой степени родства (отец или брат) болел РПЖ, выше в 1,8 раза, чем в популяции. Если болели двое родственников или более (отец и брат или оба брата), риск заболевания РПЖ возрастает в 5,51 и 7,71 раза соответственно [2, 3]. Афроамериканцы имеют повышенный риск выявления РПЖ, а также большую вероятность выявления агрессивного РПЖ [4]. Также риск развития РПЖ повышается у

мужчин, употребляющих большое количество жиров животного происхождения [5].

Многие работы посвящены анализу связи РПЖ с алиментарными факторами и лекарственными препаратами, а также с профессиональными и другими факторами внешней среды (курение, хирургические вмешательства, инфекции и т.д.); табл. 1, 2.

Таким образом, вопрос об этиологии РПЖ и возможных методах его профилактики остается спорным. Результаты многочисленных исследований о роли факторов, которые могут оказывать влияние на риск развития РПЖ, являются противоречивыми и чаще вызывают больше сомнений и вопросов, чем дают утвердительные и однозначные ответы. Проведение дальнейших проспективных генетических, молекулярно-биологических, эпидемиологических исследований на тщательно отобранных группах, возможно, позволит более детально определить факторы риска развития РПЖ, а также пути профилактики данного заболевания.

1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

РПЖ является одним из наиболее распространенных злокачественных заболеваний у мужчин. В мире ежегодно диагностируют около 1,6 млн случаев РПЖ, а 366 тыс. мужчин ежегодно погибают от этой патологии [30]. Именно с этим связан тот факт, что диагностике и лечению данной патологии в последнее время уделяется все больше внимания как за

Таблица 1. Влияние алиментарных факторов и лекарственных препаратов на риск развития РПЖ
Table 1. The influence of nutritional factors and drugs on the risk of developing prostate cancer (PC)

Алкоголь	Злоупотребление алкогольными напитками, так же как и полный отказ от последних, ассоциировано с повышенным риском выявления и смерти от РПЖ [6]
Молочные продукты	Выявлено незначительное влияние потребления большого количества белка молочных продуктов и инсулиноподобного фактора роста первого типа (IGF-1) на риск возникновения РПЖ [7]
Жиры	Не выявлено корреляции между потреблением длинноцепочечных омега-3-полиненасыщенных жирных кислот и РПЖ [8]. Возможно, существует связь между потреблением жареной пищи и РПЖ [9]
Ликопин (каротиноиды)	РКИ, сравнивающие ликопин и плацебо, не выявили значимого снижения риска выявления РПЖ [10]
Мясо	Метаанализ исследований влияния потребления красного или обработанного мяса не показал связи с РПЖ [11]
Витамин D	Выявлена корреляция: высокие или низкие концентрации витамина D повышают риск развития РПЖ, в том числе и агрессивного РПЖ [12, 13]
Селен, витамин E	Не подтверждено влияние селена и витамина E на частоту выявления РПЖ [14]
Ингибиторы 5α-редуктазы	Профилактика или отсроченное развитие РПЖ (около 25% для РПЖ 6 баллов по Глиссону). Повышение риска выявления агрессивного низкодифференцированного РПЖ [15–17]. Ингибиторы 5α-редуктазы не рекомендованы для медикаментозной профилактики РПЖ
Тестостерон	Не отмечено повышения риска РПЖ у пациентов с гипогонадизмом, получающих препараты тестостерона [18]

Таблица 2. Влияние других факторов на риск развития РПЖ Table 2. The influence of other risk factors for developing PC	
Облысение	Ассоциировано с повышенным риском смерти от РПЖ [19]
Гонорея	Достоверная корреляция с увеличением выявления РПЖ [20]
Работа по ночам	Повышенный риск выявления РПЖ [21]
Профессиональная лучевая нагрузка (пилоты авиации)	Повышенный риск выявления РПЖ [22]
Активные курильщики	Повышение риска смерти от РПЖ [23]
Вазэктомия	Не ассоциирована с повышением риска возникновения РПЖ [24]
Ацетилсалициловая кислота и нестероидные противовоспалительные препараты	Разноречивые данные о влиянии приема ацетилсалициловой кислоты и нестероидные противовоспалительные препараты на риск возникновения РПЖ [25, 26]
Ультрафиолетовое излучение	Уменьшает риск возникновения РПЖ [27]
Циркумизия	Уменьшает риск возникновения РПЖ [28]
Частота эякуляции (≥ 21 раз в месяц по сравнению с 4–7 раз в месяц)	Частая эякуляция способствует снижению риска возникновения РПЖ на 20% [29]

рубежом, так и в Российской Федерации. Наиболее высокие показатели заболеваемости РПЖ отмечены в США, Канаде и в ряде стран Европы, где он выходит на первое место в структуре онкологических заболеваний у мужчин. Так, по данным Национального института рака (National Cancer Institute) США, с 1986 по 1992 г. показатель заболеваемости РПЖ среди белого населения вырос на 108% и на 102% – для чернокожих американцев. В РФ заболеваемость РПЖ также неуклонно возрастает. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения России РПЖ занимает второе место, что соответствует 14,5% от всех диагностированных новообразований у мужчин после опухолей трахеи, бронхов, легкого (17,4%) [31]. Так, в 2017 г. впервые выявлено 40 785 новых случаев РПЖ и стандартизованный показатель составил 40,47 на 100 тыс. населения. Прирост заболеваемости с 2007 по 2017 гг. – 70,61% при среднем темпе прироста за 2017 г. 5,09%. Смертность от РПЖ в России увеличилась в течение истекших 10 лет. В 2017 г. в России от РПЖ умерли 12 565 мужчин. За 10 лет (с 2007 по 2017 г.) прирост показателя смертности составил 13,85% при среднегодовом темпе прироста 1,29%. Несмотря на совершенствование методов диагностики РПЖ и внедрение ПСА-мониторинга, заболеваемость запущенными формами РПЖ в России остается высокой. По данным на 2018 г., метастатический РПЖ (мРПЖ) IV стадии, при которой уже невозможно проведение радикального лечения данных пациентов, верифицирован у 18,9% пациентов. Местно-распространенный РПЖ без наличия регионарных и отдаленных метастазов (III стадия РПЖ) диагностирован у 21,5% пациентов, локализованный РПЖ I–II стадии выявлен у 58,5% пациентов [32].

1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

По Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, РПЖ имеет код:

C61 – Злокачественное новообразование ПЖ.

1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

1.5.1. Международная гистологическая классификация:

- 8148/2 – Простатическая интраэпителиальная неоплазия 3-й степени злокачественности.
- 8140/3 – Аденокарцинома.
- 8141/3 – Скиррозная аденокарцинома.
- 8550/3 – Ацинарная аденокарцинома.
- 8201/3 – Крибозный рак.

Морфологическая классификация РПЖ

Аденокарцинома:

- мелкоацинарная;
- крупноацинарная;
- крибозная;
- папиллярная;
- солидно-трабекулярная;
- эндометриоидная;
- железисто-кистозная;
- слизееобразующая.

Переходно-клеточный рак.

Плоскоклеточный рак.

1.5.2. Стадирование

Стадирование РПЖ осуществляется в соответствии с классификацией TNM (tumor, node, metastasis) UICC (Union for International Cancer Control) 8-го пересмотра (2017 г.).

Критерий Т отражает распространенность первичной опухоли.

Т – первичная опухоль:

- Тх – недостаточно данных для определения первичной опухоли;
- Т0 – первичная опухоль не определяется;
- Т1 – клинически не определяемая опухоль (не пальпируется и не визуализируется):
 - Т1а – опухоль случайно выявлена при трансуретральной резекции (ТУР) ПЖ (объем опухолевой ткани не более 5% резецированной ткани ПЖ);
 - Т1b – опухоль случайно выявлена при ТУР ПЖ (объем опухолевой ткани более 5% резецированной ткани ПЖ);
 - Т1с – опухоль выявлена при пункционной биопсии ПЖ (выполненной в связи с повышением уровня простатспецифического антигена – ПСА).

Т2 – опухоль локализуется в ПЖ¹:

- Т2а – опухоль локализуется в одной доле и занимает <50% пораженной доли;
- Т2b – опухоль локализуется в одной доле и занимает >50% пораженной доли;
- Т2с – опухоль вовлекает обе доли ПЖ.

Т3 – опухоль выходит за пределы капсулы ПЖ²:

- Т3а – опухоль прорастает в парапростатическую клетчатку (с одной или с обеих сторон);
- Т3b – опухоль прорастает в семенные пузырьки.

Т4 – опухоль прорастает в окружающие органы и ткани, кроме семенных пузырьков (шейку мочевого пузыря, наружный сфинктер, прямую кишку, мышцу, поднимающую задний проход, и/или переднюю брюшную стенку).

Критерий N указывает на наличие или отсутствие метастазов в регионарных лимфатических узлах (ЛН).

¹Опухоль, выявленную в одной или обеих долях при биопсии, но не пальпируемую и не визуализируемую посредством методов лучевой диагностики, классифицируют как Т1с.

²Инвазию опухоли в верхушку или в капсулу (но не за пределы капсулы) ПЖ классифицируют как Т2, но не как Т3 (таким образом, врастание опухоли в капсулу железы без инвазии парапростатической клетчатки следует стадировать как Т2).

N – регионарные ЛУ³:

- Nx – недостаточно данных для определения статуса ЛУ;
- N0 – нет метастазов в регионарных ЛУ;
- N1 – метастазы в регионарных ЛУ.

Критерий M характеризует наличие или отсутствие отдаленных метастазов.

M – отдаленные метастазы⁴:

- Mx – недостаточно данных для определения отдаленных метастазов;
- M0 – нет отдаленных метастазов;
- M1 – отдаленные метастазы;
- M1a – метастазы в ЛУ, не относящихся к регионарным;
- M1b – метастазы в костях;
- M1c – метастазы в других органах.

pT – патоморфологическая оценка первичной опухоли:

- pT2 – опухоль ограничена капсулой ПЖ;
- pT3 – экстракапсулярное распространение опухоли:
 - pT3a – опухоль распространяется за пределы капсулы ПЖ с одной или двух сторон, включая микроскопическое прорастание в шейку мочевого пузыря;
 - pT3b – опухоль врастает в строуму одного или двух семенных пузырьков;
- pT4 – опухоль распространяется на соседние органы или ткани (вовлекает прямую кишку, шейку мочевого пузыря, леваторы и стенки таза или сфинктер прямой кишки).

1.5.3. Морфологическая классификация по шкале Глисона

Для оценки степени дифференцировки РПЖ наибольшее распространение получила классификация, предложенная канадским патоморфологом Глисоном (Gleason). По классификации Глисона степень дифференцировки опухоли оценивают по 5-балльной шкале: 1 балл – наиболее высокодифференцированная опухоль, 5 баллов – наиболее низкодифференцированная опухоль. Поскольку РПЖ, как правило, представляет собой опухоль с неоднородной морфологической структурой, принято выделять наиболее распространенную гистологическую градацию (первичный балл) и следующую по частоте встречаемости градацию дифференцировки (вторичный балл). При сложении первичной и вторичной оценки получают сумму Глисона (от 2 до 10 баллов). Классификация Глисона имеет особое прогностическое значение для оценки результатов лечения РПЖ.

В 2014 г. проведена конференция Международного общества уропатологов (International Society of Urologists – ISUP), посвященная классификации дифференцировки РПЖ [33]. На основании прогностических данных дифференцировки опухоли по шкале Глисона выработана классификация, включающая пять прогностических групп для сопоставления градации с опухолями других локализаций. Выполнено разделение группы опухолей ПЖ с дифференцировкой 7 баллов по Глисону (3+4 и 4+3) на две в связи со значимыми различиями в клиническом прогнозе заболевания (табл. 3).

Таким образом, новая классификация ISUP обеспечила более точную стратификацию опухолей ПЖ. Авторы данной системы стадирования рассчитывают, что изменение числового обозначения прогностических подгрупп (от 1 до 5, а не от 6 до 10, как в стандартной стратификации по Глисону) позволит снизить частоту активного радикального лечения пациентов с клинически незначимым РПЖ. В настоящее время градация опухолей ПЖ по системе ISUP используется совместно со

Таблица 3. Гистологическая прогностическая классификация РПЖ ISUP
Table 3. The histological grading of PC ISUP

Сумма баллов по Глисону	Группа ISUP
2–6	1
7 (3+4)	2
7 (4+3)	3
8 (4+4 или 3+5 или 5+3)	4
9–10	5

стандартной градацией по Глисону. Например, ацинарная аденокарцинома ПЖ 6 (3+3) баллов по Глисону, ISUP грейд 1, 7 (3+4) баллов – ISUP грейд 2 и т.д. В 2016 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) одобрила применение данной классификации.

1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

На начальных стадиях заболевания РПЖ, как правило, не имеет никаких клинических проявлений. Симптоматика при нематастатическом РПЖ чаще всего связана с сопутствующей доброкачественной гиперплазией ПЖ (ДГПЖ). Наиболее часто пациенты с локализованным РПЖ имеют симптомы инфравезикальной обструкции, связанной с ДГПЖ, такие как учащенное, затрудненное мочеиспускание, ослабление струи мочи, императивные позывы к мочеиспусканию, никтурия. Для местно-распространенного РПЖ может быть характерно возникновение симптомов обструкции мочевых путей, что обусловлено как сопутствующей ДГПЖ, так и большим объемом опухоли. При прорастании опухоли в шейку мочевого пузыря и/или уретру возможно развитие гематурии, а также недержания мочи. Обширное опухолевое поражение шейки мочевого пузыря может привести к сдавлению устьев мочеточников, возникновению болевого синдрома, развитию уретеропиелокалкоэктазии, гидронефроза и почечной недостаточности. Распространение опухолевого процесса на кавернозные сосудисто-нервные пучки приводит к развитию эректильной дисфункции. Симптомами опухолевого прорастания или сдавления стенки прямой кишки являются нарушение акта дефекации, примесь крови в кале, боли в области прямой кишки и промежности. Распространение опухоли на мышцы тазового дна может вызывать чувство дискомфорта в положении сидя, боль в промежности. Массивное опухолевое поражение тазовых ЛУ приводит к лимфостазу, отеку наружных половых органов и нижних конечностей.

При мРПЖ клинические симптомы (паранеопластический синдром: общее недомогание, слабость, прогрессивное снижение массы тела, лихорадка, анемия, кахексия) связаны как с общей распространенностью опухолевого процесса, так и с локализацией метастазов. Часто это боли в костях, соответствующие локализации метастазов. Интенсивные боли возникают при патологических переломах костей. Развитие неврологических нарушений, обусловленных поражением позвоночника, выраженность неврологической симптоматики зависят от степени сдавления спинного мозга и уровня повреждения.

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики**Критерии установления диагноза/состояния:**

- данные анамнеза;
- данные физикального обследования;
- данные лабораторных исследований;
- данные инструментального обследования;
- данные патолого-анатомического исследования тканей ПЖ.

Клинический диагноз основан на результатах анализов:

- физикальное обследование (трансректальное пальцевое исследование – ТПИ) позволяет выявить подозрительное образование ПЖ;
- лабораторные исследования могут выявить повышенный уровень сывороточных онкомаркеров [ПСА,

³Регионарные ЛУ – ЛУ в полости малого таза, располагающиеся ниже бифуркации общих подвздошных артерий. Сторона поражения не влияет на определение символа N.

⁴При выявлении более одной локализации метастазов используют более распространенный символ (например, если у больного РПЖ имеются метастазы в костях и печени, следует указывать символ M1c).

индекс здоровья ПЖ – Prostate Health Index (PHI) и т.д.);

- заключение патолого-анатомического исследования биопсийного материала (биопсия ПЖ);
- данные лучевых методов диагностики позволяют корректно стадировать заболевание.

Определение распространенности опухолевого процесса (стадирование)

Для оценки распространенности первичной опухоли (локализованный или экстракапсулярный процесс) применяют ТПИ (положительная корреляция со стадией процесса менее чем в 50% случаев), методы лучевой диагностики и прогностические факторы.

Основные прогностические факторы, определяющие стадию опухолевого процесса:

- уровень ПСА;
- степень дифференцировки опухоли по шкале Глисона;
- клиническая стадия по данным пальцевого ректального обследования и лучевых методов диагностики.

На основе комбинации данных прогностических факторов разработаны таблицы и номограммы, с высокой точностью предсказывающие вероятность патоморфологической стадии опухоли. Наибольшую популярность получили таблицы Партин (Partin) и номограммы Катмана (Kattan) [34–36].

Кроме основных используют дополнительные факторы прогноза:

- перинеуральную инвазию опухоли;
- число позитивных биоптатов;
- процент рака в биопсийных столбиках;
- длину рака в биопсийных столбиках.

2.1. Жалобы и анамнез

Как правило, на ранних стадиях РПЖ симптоматика отсутствует, так как чаще всего поражаются периферические отделы ПЖ. При новообразовании ПЖ появляются симптомы, которые можно разделить на три группы:

- симптомы инфравезикальной обструкции: ослабление и прерывистость струи мочи, ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря, учащение мочеиспускания, императивные позывы к мочеиспусканию, стрессовое недержание мочи;
- симптомы, связанные с местным прогрессированием опухоли: гемоспермия, гематурия, недержание мочи, эректильная дисфункция, боль в надлобковой области и промежности;
- симптомы, связанные с отдаленными метастазами: боль в костях, пояснице (при обструкции мочеточников), отек нижних конечностей (лимфостаз), паралич (компрессия спинного мозга), потеря массы тела, анемия, уремия, кахексия.

2.2. Физикальное обследование

- **Рекомендуется** проведение ТПИ пациентам с подозрением на РПЖ с целью установления диагноза и выявления факторов, которые могут повлиять на выбор тактики лечения [37, 38].

Уровень убедительности рекомендаций – УУР В (уровень достоверности доказательств – УДД 2).

Комментарии. ТПИ позволяет выявить РПЖ в периферических отделах при объеме узлов не менее 0,2 мл. Проведение этого обследования для скрининга у бессимптомных мужчин приводит к выявлению РПЖ только в 0,1–4% случаев [39, 40]. ТПИ влечет клинически значимое повышение уровня ПСА [41].

2.3. Лабораторные диагностические исследования

- Мужчинам при подозрении на РПЖ (мужчины с наличием симптомов нарушения мочеиспускания, мужчины старше 50 лет, мужчины старше 45 лет с наличием семейного анамнеза) **рекомендуется** исследование уровня ПСА общего (оПСА) в крови для определения группы прогноза, методов диагностики и выбора тактики лечения [42–47].

УУР А (УДД 2).

Комментарии. ПСА – калликреинподобная сериновая протеаза, секретируемая эпителиальными клетками ПЖ. Это не опухоль-специфический, а органоспецифический маркер, поэтому сывороточный уровень ПСА может повышаться не только при РПЖ, но и при ДГПЖ и хроническом простатите.

Таблица 4. Частота выявления РПЖ при биопсии в зависимости от уровня ПСА. Результаты исследования PCPT (Prostate Cancer Prevention Trial)
Table 4. The frequency of prostate cancer identification during biopsy depending on prostate-specific antigen (PSA) level. The results of the PCPT (Prostate Cancer Prevention Trial)

ПСА, нг/мл	Риск РПЖ	Риск верификации умеренно- или низкодифференцированной опухоли (Глисон ≥ 7)
0,0–0,5	6,6	0,8
0,6–1,0	10,1	1,0
1,1–2,0	17,0	2,0
2,1–3,0	23,9	4,6
3,1–4,0	26,9	6,7

Таблица 5. Средние значения ПСА на основании результатов исследования PCPT
Table 5. The mean values of the PSA based on the results of the PCPT trial

Возраст, лет	Среднее значение ПСА, нг/мл
40–49	0,7
50–59	0,9
60–70	1,4

Острая задержка мочеиспускания, биопсия ПЖ, оперативные вмешательства (ТУР, аденомэктомия) также приводят к повышению уровня ПСА в течение нескольких недель, что необходимо учитывать при интерпретации данных.

Средним нормальным уровнем ПСА считают 2,5 нг/мл. Кроме того, следует учитывать возрастные нормы уровня маркера: в возрасте 40–49 лет – 0–2,5 нг/мл, 50–59 лет – 0–3,5 нг/мл, 60–69 лет – 0–4,5 нг/мл, 70–79 лет – 0–6,5 нг/мл [48]. Терапия финастеридом** у пациентов с ДГПЖ приводит к снижению концентрации ПСА, при этом нормальным следует считать уровень 2 нг/мл [49]. Тем не менее не существует дискриминационного уровня ПСА крови, полностью исключающего риск выявления РПЖ. Так, по данным литературы, риск выявления РПЖ у мужчин с уровнем ПСА ≤ 4 нг/мл варьирует в зависимости от значения ПСА [50] (табл. 4).

При показателе ПСА 2,5–10,0 нг/мл у большинства пациентов (75%) диагностируют ДГПЖ, при уровне ПСА > 10 нг/мл наиболее вероятен РПЖ [42]. В то же время у 13,2% мужчин в возрасте 50–66 лет с сывороточной концентрацией ПСА 3–4 нг/мл при биопсии диагностируют клинически значимый РПЖ [51].

В 2006 г. на основании результатов крупного исследования, включавшего 9459 мужчин, продемонстрировано, что дискриминационный уровень ПСА 4 нг/мл не является адекватным, и введены его возрастные нормы (табл. 5) [52]. Также показано, что снижение дискриминационного уровня ПСА приводит к «ненужным» биопсиям и увеличению диагностики клинически незначимого рака. Таким образом, у мужчин старше 60 лет общепризнанным дискриминационным уровнем ПСА является 2,5 нг/мл. В табл. 5 приведено среднее нормальное значение, тогда как пороговым значением для принятия решения о выполнении биопсии является 2,5.

- **Рекомендуется** использование дополнительных модификаций определения ПСА для повышения специфичности серологической диагностики при подозрении на наличие раннего РПЖ:

- **Плотность** – отношение уровня ПСА к объему ПЖ (в см³), вычисленному по данным трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ). Для РПЖ более характерна плотность $> 0,15$ [53, 54].
- **Плотность переходных зон** – отношение уровня ПСА к объему переходных зон ПЖ (в см³), вычисленному по данным ТРУЗИ. Для РПЖ характерна плотность переходных зон $> 0,35$ [55, 56].
- **Молекулярные формы (фракции)** – отношение уровня свободного ПСА (свПСА) к уровню оПСА (для РПЖ более характерно отношение $< 0,1$). У мужчин с уровнем ПСА 4–10 нг/мл и плотностью ПСА $< 0,1$ РПЖ верифицирован в 56% случаев [57].

- Скорость прироста ПСА – увеличение уровня ПСА в течение определенного времени. При увеличении концентрации ПСА более чем на 0,35 нг/мл в год возрастает вероятность РПЖ [58].

УУР В (УДД 3).

Комментарии. Модификации, повышающие специфичность ПСА-диагностики раннего РПЖ, применяют не только для первичной диагностики, но и для определения показателя к повторной биопсии ПЖ у мужчин с отсутствием данных о РПЖ при первичной биопсии [59].

- Помимо основного теста для ранней диагностики РПЖ исследование уровня ПСА в крови также **рекомендовано** для стадирования опухолевого процесса и мониторинга пациентов после проведенного местного лечения или в процессе системного лечения [60–65].

УУР С (УДД 3).

- **Рекомендовано** исследование уровня антигена РПЖ 3 (prostate cancer antigen 3 – PCA3) в моче в целях решения вопроса о повторной биопсии после отрицательного результата первоначально проведенного патологоанатомического исследования биопсийного материала после первичной биопсии ПЖ [66–70].

УУР В (УДД 1).

Комментарии. PCA3 является неcodируемой микро-РНК, которую определяют в моче после пальцевого ректального массажа ПЖ. Определение PCA3 позволяет повысить точность диагностики РПЖ по сравнению с определением ПСА и его фракций (общий, свободный, соотношение) [66–69]. Уровень PCA3 отражает небольшие, но значимые увеличения частоты положительного результата биопсии. Показатель PCA3 может применяться вместе с ПСА и другими клиническими факторами риска в номограммах или других системах стратификации риска для принятия решения о проведении первичной или повторной биопсии. Уровень PCA3 нарастает с увеличением объема РПЖ. Содержание PCA3 в моче увеличивается пропорционально объему опухолевой ткани, однако не зависит от дифференцировки опухоли [71]. Применение PCA3 в качестве средства мониторинга при активном наблюдении не подтверждено. Экономическая эффективность данной методики требует дополнительной оценки.

Применение индекса здоровья ПЖ

- **Рекомендовано** определение индекса здоровья ПЖ – Prostate Health Index (PHI) пациентам с отрицательным («нормальным») ТПИ (наличие тугоэластичной гомогенной ткани ПЖ при пальпации при отсутствии болевой реакции и при отсутствии очагов уплотнения и/или иных изменений консистенции) и значением ПСА от 2 до 10 нг/мл при принятии решения о выполнении первичной, а также повторной биопсии ПЖ [46, 72–75].

УУР В (УДД 1).

Комментарии. Определение индекса PHI успешно используют в клинической практике для оптимизации клинической чувствительности и специфичности при определении вероятности наличия РПЖ в диапазоне оПСА от 2 до 10 нг/мл и отрицательном («нормальном») результате ТПИ. Индекс PHI – расчетный показатель, формула которого объединяет значения трех сывороточных тестов: оПСА, свПСА и -2проПСА (-2проПСА).

-2проПСА является изоформой свПСА и концентрируется в ткани периферической зоны ПЖ. В ходе многоцентрового проспективного исследования было показано, что использование PHI позволяет избежать до 20% так называемых «необязательных» биопсий. Показана корреляция величины PHI со степенью злокачественности (агрессивности) РПЖ по шкале Глисона.

В ходе многоцентрового проспективно-ретроспективного исследования были определены клиническая чувствительность и специфичность PHI с разными пороговыми значениями (табл. 6).

Также показана корреляция индекса PHI с вероятностью наличия РПЖ: чем выше значение PHI, тем выше риск наличия РПЖ (табл. 7).

Индекс PHI в сочетании с другими показателями целесообразно использовать также в номограммах и калькуляторах риска наличия РПЖ.

- **Рекомендовано** применение дополнительных лабораторных исследований у пациентов с отрицательным («нормальным») ТПИ и значением ПСА от 2 до 10 нг/мл при принятии решения о выполнении первичной, а также повторной биопсии [76].

УУР С (УДД 4).

Комментарии. Дополнительным лабораторным исследованием является исследование следующих показателей сыворотки крови: исследование уровня свПСА в крови, -2проПСА, а также исследование уровня калликреинового пептида 2. При обследовании 161 пациента с РПЖ, которому выполнили радикальную простатэктомию (РПЭ), уровень калликреинового пептида 2 достоверно различался у пациентов с локализованным или местно-распространенным РПЖ [77]. Ряд исследований указывает, что исследование уровня калликреинового пептида 2 позволяет избежать большого количества ненужных биопсий, при этом не упуская значимого количества низкодифференцированного РПЖ [76].

- Рекомендуется всем пациентам с установленным диагнозом РПЖ определение активности щелочной фосфатазы (ЩФ) в крови с целью выявления косвенного признака метастатического поражения скелета [78].

УУР С (УДД 2).

Комментарии. Повышение активности ЩФ в сыворотке крови выявляют у 70% пациентов с генерализацией процесса.

2.4. Инструментальные диагностические исследования

- Всем пациентам с подозрением на РПЖ (наличие подозрительного образования в ПЖ при ТПИ или повышенный уровень ПСА) **рекомендовано** выполнение ТРУЗИ с целью выявления патологических участков в ПЖ и повышения точности трансректальной биопсии ПЖ [79–82].

УУР С (УДД 1).

Комментарии. Эхографическая картина РПЖ неоднородна. Классическая ультразвуковая семиотика РПЖ описывает гипозоногенные очаговые зоны в периферических отделах ПЖ [79, 83]. С увеличением размеров опухолевых очагов они могут содержать как гипо-, так и гиперэхогенные участки. Среди опухолей ПЖ, диагностированных при биопсии, 37,6% представлены изозоногенными участками при ТРУЗИ [84].

- **Не рекомендовано** рутинное применение дополнительных к ТРУЗИ методик: соноэластографии, ультразвукового исследования (УЗИ) с контрастным усилением, гистосканирования ПЖ в рутинной практике в связи с недостаточностью доказательной базы [85–88].

УУР С (УДД 2).

Комментарии. В настоящее время изучается целесообразность применения указанных новейших методов ультразвуковой диагностики.

- Пациентам с суммой баллов по шкале Глисона ≥ 7 **рекомендовано** выполнение мультипараметрической магнитно-резонансной томографии (мпМРТ) с использованием системы оценки Pi-RADS с целью диагностики РПЖ, в частности выявления опухоли передних отделов ПЖ, недоступных при выполнении стандартной биопсии [47, 88–91].

УУР А (УДД 1).

2.4.1. Методы лучевой диагностики экстракапсулярной инвазии опухоли ПЖ

- **Не рекомендовано** всем пациентам с установленным диагнозом РПЖ выполнение ТРУЗИ для определения распространенности первичной опухоли [92].

УУР С (УДД 4).

Комментарии. Точность дифференциальной диагностики стадии T2 и T3 по данным только ТРУЗИ довольно низкая. ТРУЗИ не обладает большей точностью в определении экстракапсулярной инвазии опухоли по сравнению с пальцевым ректальным исследованием (ПРИ) [92]. 3D-ТРУЗИ, цветное доплеровское картирование УЗИ не позволяют повысить точность диагностики и не рекомендованы для локального стадирования РПЖ [80, 93, 94].

Таблица 6. Клиническая чувствительность и специфичность выявления РПЖ для различных пороговых значений PHI у мужчин с отрицательными результатами пальцевого ректального исследования
Table 6. Clinical sensitivity and specificity in PC identification for different thresholds of PHI in men with negative digital rectal examination results

Клиническая чувствительность, %	Калибровка Hybritech		Калибровка ВОЗ	
	Пороговое значение для показателя PHI	Клиническая специфичность, %	Пороговое значение для показателя PHI	Клиническая специфичность, %
99	17,78	8,7	19,96	8,4
98	18,44	10,5	20,57	9,8
95	21,13	18,2	23,45	16,1
90	23,82	30,4	26,93	28,3
88	25,00	33,6	28,09	31,8
85	26,34	38,8	29,98	40,2
80	27,58	45,1	31,57	45,1
75	29,25	49,3	33,34	50,7
70	30,44	54,2	35,01	55,6
65	31,69	58,0	36,90	59,8
60	33,98	66,1	38,79	66,1
55	36,22	72,7	40,63	71,3
50	37,63	75,2	42,76	76,6
45	39,34	80,1	45,03	80,8
40	42,14	84,6	46,97	82,5
35	45,11	88,1	50,94	88,1

Примечание. При определении оПСА и свПСА использовались калибраторы Hybritech и ВОЗ.

Note. Hybritech and WHO calibration were used to determine total prostate-specific antigen (tPSA) and free PSA.

Таблица 7. Вероятность (оценка риска) наличия РПЖ в зависимости от значения PHI у пациентов с уровнем оПСА от 2 до 10 нг/мл и от 1,6 до 7,8 нг/мл
Table 7. The probability (risk assessment) of prostate cancer, depending on the PHI value in patients with total PSA levels between 2 and 10 ng/ml and between 1.6 and 7.8 ng/ml

Калибровка Hybritech			Калибровка ВОЗ		
Диапазон значений PHI	Вероятность рака, %	95% ДИ	Диапазон значений PHI	Вероятность рака, %	95% ДИ
0–21	8,4	1,9–16,1	0–23	8,7	2,0–17,0
21–40	21,0	17,3–24,6	23–45	20,6	17,1–24,1
40+	44,0	36,0–52,9	45+	43,8	35,8–52,2

Примечание. При определении ПСА и свПСА использовали калибровку Hybritech и ВОЗ.

Note. Hybritech and WHO calibration were used to measure PSA and free PSA.

- **Рекомендовано** всем пациентам с установленным диагнозом РПЖ выполнение магнитно-резонансной томографии (МРТ) ПЖ в целях оценки распространенности первичной опухоли [95–97].

УУР В (УДД 1).

Комментарии. МРТ – более чувствительный метод диагностики экстрапростатической инвазии опухоли, а применение динамической магнитно-резонансной простатовезикулографии с контрастным усилением и эндоректальной магнитной катушкой повышает точность стадирования еще на 16%. Чувствительность и специфичность МРТ для выявления экстракапсулярной инвазии опухоли и вовлечения семенных пузырьков составили соответственно 0,57 (95% доверительный интервал – ДИ 0,49–0,64), 0,91 (95% ДИ 0,88–0,93), 0,58 (95% ДИ 0,47–0,68) и 0,96 (95% ДИ 0,95–0,97) – МРТ обладает высокой специфичностью, но плохой и гетерогенной чувствительностью. мМРТ обладает низкой диагностической эффективностью для определения микроскопической экстракапсулярной инвазии опухоли, однако при увеличении протяженности участка инвазии опухоли в парарастатическую клетчатку частота определения последней возрастает. Так, частота диагностики экстракапсулярной инвазии РПЖ протяженностью менее 1 мм не превышает 14%. В то же время при наличии экстракапсулярного распространения опухоли на протяжении более 3 мм данный показатель увеличивается до 100%.

- **Не рекомендовано** выполнение компьютерной томографии (КТ) ПЖ для стадирования процесса [98].

УУР С (УДД 5).

Комментарии. КТ ПЖ менее информативна, чем МРТ, для дифференциальной диагностики локализованного и экс-

трапростатического процесса, но КТ чаще назначают для планирования дистанционной лучевой терапии (ДЛТ).

- Всем пациентам с установленным диагнозом РПЖ промежуточного или высокого риска прогрессирования (согласно классификации) для определения состояния внутритазовых ЛУ **рекомендовано** выполнение КТ или МРТ органов малого таза [99, 100].

УУР В (УДД 1).

- Состояние ЛУ (стадия N) с применением МРТ малого таза, УЗИ/КТ брюшной полости и забрюшинного пространства рекомендовано оценивать при планировании радикального лечения. У пациентов со стадией T2 или меньше, уровнем ПСА <20 нг/мл и суммой Глисона <6 вероятность наличия метастазов в ЛУ не превышает 10%, поэтому им **не рекомендовано** проводить стадирование поражения ЛУ [101].

УУР В (УДД 2).

Комментарии. Состояние ЛУ (стадия N) следует оценивать при планировании радикального лечения.

- Применение позитронной эмиссионной томографии всего тела, совмещенной с КТ костей всего тела (ПЭТ/КТ) с ¹¹C-холином, **не рекомендовано** для рутинного применения при первичном стадировании у пациентов с РПЖ и для определения наличия лимфогенных метастазов ввиду наличия сопоставимой чувствительности по сравнению с мМРТ [102, 103].

УУР В (УДД 2).

Комментарии. ПЭТ/КТ с простатспецифическим мембранным антигеном – ПСМА (⁶⁸Ga или ¹⁸F) обладает большей чувствительностью по сравнению с мМРТ и ПЭТ/КТ с холином, однако лимфогенные метастазы небольших размеров могут оставаться недиагностированными [104].

2.4.2. Методы диагностики отдаленных метастазов

Для диагностики отдаленных метастазов используются следующие методы:

- сцинтиграфия скелета;
- УЗИ, КТ, МРТ органов брюшной полости;
- рентгенография, КТ органов грудной клетки.

Рекомендации по применению данных методов представлены ниже.

- В случае выявления неблагоприятных факторов, таких как ПСА > 20 нг/мл, наличие в биопсийном материале опухоли с дифференцировкой 4 или 5 по Глиссону (ISUP 2–5), а также пациентам с клиническими признаками костного метастазирования заболевания для выявления метастазов в костях (стадия М) **рекомендуется** проведение сцинтиграфии костей всего тела (остеосцинтиграфии) [105].

УУР С (УДД 4).

Комментарии. Исследование можно не проводить пациентам без клинических проявлений со стороны костной системы с уровнем ПСА < 10 нг/мл. При наличии симптомов (боль в костях) рекомендовано выполнять остеосцинтиграфию костей скелета независимо от уровня ПСА и дифференцировки опухоли [106].

- **Рекомендуется** выполнять КТ органов брюшной полости для исключения отдаленных метастазов у пациентов с РПЖ высокого риска прогрессирования (с суммой по шкале Глиссона > 7, ПСА > 20 нг/мл, местно-распространенными опухолями) [98].

УУР С (УДД 5).

- В сомнительных случаях по результатам остеосцинтиграфии **рекомендовано** проводить ПЭТ/КТ с ¹¹С-холином, ¹⁸F-фторидом или МРТ всего тела, которые также позволяют диагностировать висцеральные метастазы [107].

УУР В (УДД 2).

2.5. Иные диагностические исследования

- При сохранении вероятности РПЖ по результатам одного из трех методов базисной диагностики (ТПИ, определение концентрации ПСА в сыворотке крови и ТРУЗИ) **рекомендовано** выполнение биопсии (мультифокальной) ПЖ трансректальной пункционной под контролем УЗИ для верификации диагноза РПЖ [70, 81, 108, 109].

УУР А (УДД 1).

Комментарии. Стандартная методика выполнения биопсии ПЖ – биопсия (мультифокальная) ПЖ трансректальной пункционной под контролем УЗИ [110, 111].

Для выполнения ТРУЗИ чаще всего применяют ректальный датчик с частотой 5,0–8,5 МГц. Стандартная биопсийная игла имеет диаметр 18 G и позволяет забирать столбик ткани длиной 15–20 мм. Стандартная техника биопсии подразумевает забор материала билатерально от апекса к основанию железы. Выполнение секстантной биопсии не является более приемлемым. При объеме ПЖ 30–40 мл возможно выполнение забора материала из 8 и более участков. Во всех остальных случаях необходимо выполнять 12-точечную биопсию. Биопсия транзитной зоны ПЖ обладает низкой чувствительностью для верификации опухоли и может быть рекомендована при выполнении повторной биопсии.

Подготовка пациента к биопсии, рекомендации по проведению

- Пациентам с подозрением на РПЖ перед выполнением биопсии ПЖ для снижения риска инфекционных осложнений **рекомендованы** очистительная клизма и обработка прямой кишки раствором Повидон-Йода [112–114].

УУР В (УДД 3).

- **Рекомендовано** всем пациентам перед выполнением биопсии ПЖ проведение антибактериальной профилактики с применением фторхинолонов (ципрофлоксацин) или цефалоспоринов III или IV поколения, разрешенных в соответствии с инструкциями к применению в целях профилактики инфекций при хирургических вмешательствах [81, 114–119].

УУР С (УДД 4).

Комментарии. В связи с увеличивающимся уровнем резистентности микрофлоры к хинолонам, а также при наличии факторов риска инфекционных осложнений предпочтитель-

но предварительно выполнить посев флоры прямой кишки с определением чувствительности к антибиотикам (факторы риска инфекционных осложнений: объем ПЖ ≥ 75 см³, сахарный диабет, наличие цистостомы или постоянного уретрального катетера, длительный прием стероидных гормональных препаратов, иммунодефицитные состояния, нарушения мочеиспускания) [115] для снижения риска инфекционных осложнений [81, 114, 116–118, 120]. Для выполнения трансперинеальной биопсии, которая позволяет избежать взаимодействия с флорой прямой кишки, рекомендовано однократное внутривенное введение цефазолина[#] 2 г при анестезии [119].

- **Рекомендовано** пациентам с подозрением на РПЖ перед выполнением биопсии ПЖ применение местных анестетиков (введение лидокаина в прямую кишку или перипростатическая блокада лидокаином) с целью купирования болевого синдрома во время манипуляции [115, 121, 122].

УУР С (УДД 2).

- Выполнение повторной биопсии **рекомендовано** при отрицательных результатах первичной биопсии и сохраняющихся показаниях к проведению исследования [123].

УУР С (УДД 4).

Комментарии. Повторная биопсия выявляет РПЖ у 20% мужчин при отсутствии опухоли в первичном гистологическом исследовании.

Показания к повторной биопсии:

- изменения при ТПИ (риск наличия рака 5–30%) [123, 124];
- наличие атипичной ацинарной пролиферации (т.е. атипичные железы, подозрительные в отношении РПЖ – риск наличия рака 31–40%) [125, 126];
- сохраняющийся повышенный уровень или повышение уровня ПСА;
- простатическая интерстициальная неоплазия высокой степени (при наличии множественной – три и более фрагмента – тяжелой неоплазии в биоптатах вероятность выявления инвазивного РПЖ при повторной биопсии 50–100%) [127–129];
- наличие солитарного микроочага интрадуктальной карциномы (>90% риск верификации низкодифференцированного РПЖ [130];
- наличие подозрительного очага в ПЖ по данным мпМРТ.

Наличие простатической интерстициальной неоплазии высокой степени в одном или двух биоптатах не является более показанием к повторной биопсии.

- **Рекомендовано** мужчинам с подозрением на наличие РПЖ при «отрицательной» первичной биопсии с наличием определенных факторов выполнение повторной сатурационной или фьюжн-биопсии с использованием мпМРТ, поскольку применение данных методов биопсии позволяет существенно увеличить частоту выявления клинически значимого РПЖ, позволяет увеличить шансы выявления опухоли в ткани ПЖ. Отсутствие опухолевой ткани в биоптатах после первичной биопсии не гарантирует отсутствие клинически значимого РПЖ и может быть связано либо с неправильной техникой выполнения биопсии, либо с трудной доступностью опухолевых очагов в ПЖ для стандартной биопсии [38, 131–134].

УУР С (УДД 4).

Комментарии. Частота РПЖ, выявленного при повторной сатурационной биопсии (>20 столбиков), варьирует от 30 до 43% и зависит от количества полученных при биопсии столбиков ткани ПЖ. В особых случаях сатурационную биопсию можно выполнять трансперинеально. Это позволяет диагностировать РПЖ дополнительно в 38% случаев. Следует отметить, что у 10% пациентов после этого исследования развивается острая задержка мочеиспускания.

- **Не рекомендовано** выполнение рутинной биопсии семенных пузырьков за исключением пациентов с подозрением на наличие инвазии опухоли в семенные пузырьки [135].

УУР С (УДД 4).

Комментарии. Показания к выполнению биопсии семенных пузырьков в настоящее время четко не определены. Решение о выполнении биопсии семенных пузырьков следует принимать индивидуально, принимая во внимание, что вероятность инвазии опухоли в семенные пузырьки при значении

ПСА > 15 нг/мл составляет 20–25%. Биопсия семенных пузырьков является полезной лишь при наличии влияния на выбор тактики лечения (выбор между лучевой терапией – ЛТ и радикальным хирургическим лечением).

• **Не рекомендуется** применение ТУР ПЖ для первичной диагностики РПЖ [136].

УУР А (УДД 2).

• В случаях, когда планируется местное лечение РПЖ, для выявления метастазов в регионарные ЛУ **рекомендуется** выполнение двусторонней тазовой лимфаденэктомии (ТЛАЭ) из надлобкового (открытого) или лапароскопического доступа с целью стратификации пациентов, которым может быть рекомендована адъювантная терапия [101, 137–139].

УУР А (УДД 2).

• **Не рекомендовано** выполнять ТЛАЭ у пациентов с уровнем ПСА < 10 нг/мл, клинической стадией T1a–T2a и суммой баллов по шкале Глисона < 7, так как вероятность метастатического поражения тазовых ЛУ не превышает 3% [101, 140].

УУР А (УДД 2).

Комментарии. Определение стадии (T) локализованного РПЖ может быть основано на результатах МРТ. Дополнительную информацию получают по количеству и локализации положительных биоптатов, степени злокачественности опухоли и уровню ПСА в сыворотке крови.

УУР А (УДД 2).

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапию, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

Назначение и применение лекарственных препаратов, указанных в клинической рекомендации, направлено на обеспечение пациента клинически эффективной и безопасной медицинской помощью, в связи с чем их назначение и применение в конкретной клинической ситуации определяются в соответствии с инструкциями по применению конкретных лекарственных препаратов с реализацией представленных в инструкции мер предосторожности при их применении, также возможна коррекция доз с учетом состояния пациента.

3.1. Тщательное наблюдение (отсроченное лечение)

Показания к проведению тщательного наблюдения:

- локализованный РПЖ (T1a–T2cN0M0);
- ожидаемая продолжительность жизни пациента менее 10 лет (при T1a–G2 менее 15 лет);
- высокодифференцированная опухоль;
- тяжелые сопутствующие заболевания.

При анализе результатов тактики отсроченного лечения отмечено, что 10-летняя опухоль-специфическая выживаемость (ОСВ) пациентов с высоко и умеренно дифференцированными опухолями составляет 87%, а пациентов с низкодифференцированными опухолями – 34% [143]. Другие исследования продемонстрировали, что у пациентов с РПЖ со стадией T1–2 и дифференцировкой опухоли ISUP ≤ 2 показатели ОСВ составили 82–87% и 80–95% соответственно [144]. Риск смерти от РПЖ при проведении тщательного наблюдения в разных возрастных группах при дифференцировке опухоли 2–4 балла по шкале Глисона составляет 4–7%, 5 баллов – 6–11%, 6 баллов – 18–30%, 7 баллов – 42–70%, 8–10 баллов – 67–80% (УУР С, УДД 3) [145]. Исследование PIVOT не продемонстрировало преимуществ активного хирургического лечения пациентов с РПЖ низкого риска по сравнению с тщательным наблюдением при медиане наблюдения 12,7 года [146].

• Пациентам с выраженной сопутствующей патологией и ожидаемой продолжительностью жизни менее 10 лет **рекомендована** тактика тщательного наблюдения (отсроченного лечения) [134, 145].

УУР А (УДД 1).

Комментарии. Тактика тщательного наблюдения (отсроченного лечения) предполагает отказ от немедленного лечения пациента при выявлении РПЖ с динамическим наблюдением и проведением терапии при признаках прогрессирования болезни. Такой тактический вариант позволяет избежать осложнений и побочных реакций радикальных методов лечения.

• Генетическое тестирование на наличие герминальных мутаций генов, участвующих в репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации (HRR), например *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM* и других, **рекомендуется** для всех пациентов с местнораспространенным РПЖ и метастазами в регионарных ЛУ (N1). Исследование на соматические мутации генов HRR в потенциале позволит получить более полные результаты по сравнению с тестированием только герминальных мутаций. Тестирование опухоли на наличие соматических мутаций в генах HRR методом секвенирования нового поколения (NGS) **рекомендуется** для всех пациентов с мРПЖ [141].

УУР С (УДД 5).

Комментарии. Как показала диагностическая часть исследования PROfound, проведенная с участием 4425 пациентов с метастатическим кастрационно-рефрактерным РПЖ (мКРРПЖ), мутации генов HRR встречаются в 27,9% случаев. В исследовании выявляли как герминальные, так и соматические мутации следующих 15 генов HRR: *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *BRIP1*, *BARD1*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FANCL*, *PALB2*, *PPP2R2A*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D* и *RAD54L*. Данные мутации были обнаружены генетическим тестированием ДНК из опухолевой ткани методом NGS [142]. Выявление мутаций генов HRR может повлиять на тактику ведения пациентов [например, на назначение ингибитора поли(АДФ-рибоза)полимеразы – PARP олапариба**] [141].

• При появлении признаков прогрессирования процесса и мотивированности или по желанию пациента, находящегося на тщательном наблюдении, к активному лечению **рекомендовано** гормональное лечение [147, 148].

УУР А (УДД 1).

Комментарии. Пациента следует информировать, что немедленное начало гормонотерапии (ГТ) РПЖ приводит к более продолжительной ОСВ, чем при отсроченном начале лечения.

При предположительно локализованном РПЖ (N0, M0)

• Молодым пациентам с умеренно дифференцированной опухолью (стадии T1a, T1b, T1c), находящимся на тщательном наблюдении, с ожидаемой продолжительностью жизни > 10 лет **рекомендуется** периодическое проведение повторного анализа уровня ПСА, ТРУЗИ и биопсии с целью выявления признаков прогрессии заболевания [98, 149].

УУР С (УДД 5).

Комментарии. Периодичность выполнения повторных исследований в настоящее время не определена, однако не должна быть менее 3 мес и более 12 мес.

• Для пациентов с высоко и умеренно дифференцированной опухолью стадии T1b–T2b без клинических проявлений, с ожидаемой продолжительностью жизни < 10 лет, находящихся на тщательном наблюдении, **рекомендуется** проведение повторного анализа уровня ПСА, ТРУЗИ и биопсии с целью выявления признаков прогрессии заболевания [98].

УУР С (УДД 5).

Комментарии. Периодичность выполнения повторных исследований в настоящее время не определена, однако не должна быть менее 3 мес и более 12 мес.

3.2. Активное наблюдение

• **Рекомендовано** с целью уменьшения процента случаев излеченного лечения пациентам с клинически локализованным РПЖ группы очень низкого риска прогрессирования без отказа от радикального лечения, как при выжидательной тактике, активное наблюдение пациентов с установленным диагнозом РПЖ очень низкого риска (ПСА < 10 нг/мл, Глисон < 7 баллов, < 3 положительных биоптатов, опухоль в каждом биоптате не должна занимать площадь > 50%, клиническая стадия cT1c–T2a) [150–152].

УУР В (УДД 2).

Комментарии. Термин «активное наблюдение» известен как «активный мониторинг», отражает консервативное

Таблица 8. Клинические исследования по активному наблюдению пациентов с локализованным РПЖ, критерии включения
Table 8. Clinical studies concerning active observation of the patients with localized PC, inclusion criteria

Автор	Число пациентов	Средний возраст	Критерии включения
Dall'Era	321	64	Глисон <3+3, ПСА<0,15 нг/мл, T1–T2a, <33% биоптатов +, <50% положительных столбиков
Van den Berg	616	66	Глисон <3+3, ПСА<10 нг/мл, ПСА<0,2 нг/мл, T1C–T2, <2 биоптатов +
Van As	326	67	Глисон <3+4, ПСА<15 нг/мл, T1–T2a, N0Nх, M0MX<T2a, <50% биоптатов +
Soloway	230	64	Глисон <6, ПСА<10 нг/мл, T1a–T2, <2 биоптатов +, <20% столбиков +
Klotz	453	70	Глисон <6, ПСА<10 нг/мл (до 1999: СГ<3+4, ПСА<15 нг/мл), <3 биоптатов +, <50% опухоли в каждом столбике
Tosoain	769	66	Глисон <3+3, ПСА<0,15 нг/мл, T1, <2 биоптатов +, <50% столбиков
Adamy	238	64	Глисон <3+3, ПСА<10 нг/мл, T1–T2a, <3 биоптатов +, <50% столбиков

Примечание. ПСАd – плотность ПСА.

Таблица 9. Клинические исследования по активному наблюдению пациентов с локализованным РПЖ (основные результаты)
Table 9. Clinical studies concerning active observation of the patients with localized PC (main results)

Автор	Средняя продолжительность наблюдения, мес	Прогрессирование		Позадилонная РПЭ (число пациентов, %)	Выживаемость, %		
		биопсия, %	ПСА/ВУ ПСА		общая	раково-специфическая	без признаков прогрессии
Dall'Era	47	35	5	8	97	100	54
Van den Berg	52	–	13	18	91	100	68
Van As	22	13	18	2	98	100	73
Soloway	32	10	–	–	100	100	86
Klotz	82	9	14	3	78,6	97,2	70
Tosoain	32	14	–	9	98	100	54
Adamy	22	13	14	11	–	–	–

Таблица 10. Определение активного наблюдения и отсроченного лечения [154]
Table 10. The determination of active observation and delayed treatment [154]

	Активное наблюдение	Выжидательная тактика
Цель лечения	Излечение	Паллиативное
Последующее наблюдение	Заранее установленная схема	С учетом состояния пациента
Оценка/применяемые маркеры	ТПИ, ПСА, повторная биопсия, мпМРТ	Заранее не определены
Ожидаемая продолжительность жизни	>10 лет	<10 лет
Цель	Минимизировать осложнения, связанные с токсичностью лечения, без ухудшения выживаемости	Минимизировать осложнения, связанные с токсичностью лечения
Комментарии	Только для пациентов с низким риском	Может применяться у пациентов с любой стадией

лечение РПЖ. Термин принят в прошлом десятилетии и означает то, что нет необходимости в немедленном назначении лечения пациенту. За пациентом тщательно наблюдают и проводят лечение на заранее установленных этапах прогрессирования, определяемых такими параметрами, как короткое время удвоения (ВУ) уровня ПСА и ухудшение патоморфологических результатов при повторной биопсии. Тактика лечения при этом направлена на полное излечение пациента.

Активное наблюдение было предложено с целью уменьшения процента случаев излишнего лечения пациентов с клинически локализованным РПЖ группы очень низкого риска прогрессирования без отказа от радикального лечения, как при выжидательной тактике [153]. Проведен ряд дополнительных исследований активного наблюдения при клинически локализованном РПЖ (табл. 8, 9). Исследованиями подтверждено, что у отобранных по строгим показаниям пациентов с РПЖ группы очень низкого риска наблюдаются очень медленное прогрессирование и низкая смертность от рака, и только ограниченному числу пациентов требуется отсроченное радикальное лечение.

Критерии для начала лечения после активного наблюдения определены менее четко, однако для большинства групп рекомендовано использовать следующие:

- ВУ ПСА с пороговым значением от 2 до 4 лет. Этот критерий ставится под сомнение из-за слабой связи между ВУ ПСА и степенью прогрессии опухоли при повторной биопсии.

- Повышение суммы Глисона >7 при систематическом проведении последующих биопсий, проведенных с интервалом 1–4 года.

В табл. 10 продемонстрированы основные критерии активного наблюдения и отсроченного лечения.

3.3. Хирургическое лечение

3.3.1. Радикальная простатэктомия

- В качестве одного из основных методов лечения пациентов с локализованным РПЖ **рекомендовано** выполнение РПЭ [134, 155–157].

УУР А (УДД 1).

Комментарии. Оперативное лечение (РПЭ) подразумевает удаление ПЖ с ее капсулой, семенными пузырьками и участком мочеиспускательного канала с последующим формированием везикоуретрального анастомоза.

Цель операции при локализованном и местно-распространенном неметастатическом РПЖ – полное излечение пациента.

Радикальное хирургическое лечение обычно выполняют у пациентов с РПЖ с ожидаемой продолжительностью жизни более 10 лет.

В табл. 11 представлены отдаленные результаты хирургического лечения пациентов с РПЖ.

Варианты операционного доступа при выполнении РПЭ:

- позадилонный;
- промежностный;
- лапароскопический/роботический.

Таблица 11. Отдаленные результаты хирургического лечения пациентов с РПЖ
Table 11. Long-term outcomes of surgery in patients with PC

Исследование	Аббревиатура	Популяция	Годы лечения	Медиана наблюдения, мес	Группа риска РПЖ	ОСВ, %
A. Bill-Axelsson и соавт., 2018 [155]	SPCG-4	Период до применения ПСА	1989–1999	283	Низкий и промежуточный риск	80,4 (за 23 года)
T. Wilt и соавт., 2017 [156]	PIVOT	Первые годы определения ПСА	1994–2002	152	Низкий риск Промежуточный риск	95,9 91,5 (за 19,5 года)
F. Hamdy и соавт., 2016 [157]	ProtecT	Скрининг в популяции	1999–2009	120	В основном низкий и промежуточный риск	99 (за 10 лет)

В рандомизированном исследовании III фазы было показано, что роботассистированная РПЭ позволяет снизить время госпитализации и интраоперационную кровопотерю, а также обеспечивает более раннее восстановление континенции [158]. Тем не менее в обновленных данных после анализа результатов наблюдения в течение 24 мес за пациентами с РПЖ после хирургического лечения не выявлено каких-либо существенных различий в функциональных результатах в зависимости от хирургического доступа (позадилонный, лапароскопический или роботассистированный) [159]. Статистически значимое влияние на функциональные и онкологические результаты хирургического лечения пациентов с РПЖ оказывал опыт хирурга, выполняющего операцию [160–162]. Также у хирургов, обладающих большим опытом выполнения операций, снижается показатель частоты выявления положительного края резекции [163, 164]. Таким образом, ни один из хирургических подходов не может быть рекомендован в качестве лучшего.

3.3.2. Тазовая лимфаденэктомия

- **Рекомендуется** выполнять расширенную ТЛАЭ при проведении РПЭ при риске метастатического поражения ЛУ >5% [138]. УУР В (УДД 3).

Комментарий. ТЛАЭ является наиболее точным методом оценки состояния тазовых ЛУ у пациентов с РПЖ. По объему выполняемой лимфодиссекции выделяют 3 основных вида ТЛАЭ: ограниченная, стандартная и расширенная. При выполнении стандартной ТЛАЭ удаляют жировую клетчатку с ЛУ между наружной и внутренней подвздошной артерией от уровня бифуркации общей подвздошной артерии до артерии, огибающей лонную кость (куперовой связки). Латеральной границей лимфодиссекции при этом является медиальный край наружной подвздошной артерии, медиальной – обтураторный нерв, задней – запирательная мышца. Во время стандартной лимфаденэктомии удаляют обтураторные и наружные подвздошные ЛУ. При ограниченной ТЛАЭ удаляют только ЛУ запирательной группы. Расширенная ТЛАЭ подразумевает дополнительное удаление клетчатки с ЛУ по ходу внутренних и общих подвздошных сосудов. По данным литературы, удаление данных групп ЛУ позволяет корректно простатировать РПЖ в 94% случаев [139]. По данным некоторых авторов, выполнение ТЛАЭ во время РПЭ никак не влияет на онкологические результаты, в том числе выживаемость после операции [138]. Тем не менее необходимо подчеркнуть важность выполнения расширенной ТЛАЭ для точного стадирования заболевания, так как ни один из диагностических методов на сегодняшний день не обладает достаточной чувствительностью и специфичностью для оценки состояния регионарных ЛУ [138]. Для определения риска наличия лимфогенных метастазов разработан ряд номограмм, основанных на предоперационных факторах прогноза. Наиболее известными являются номограммы Briganti [165, 166], номограмма Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) [167], формула Roach [168]. В случае выявления риска наличия лимфогенных метастазов, превышающего 5%, обязательным является выполнение расширенной ТЛАЭ [169, 170].

3.3.3. Тазовая лимфаденэктомия с определением сторожевых лимфоузлов

В последнее время в клиническую практику внедрена методика оценки сторожевых ЛУ (СЛУ) у пациентов с РПЖ. ТЛАЭ с определением СЛУ у пациентов с РПЖ является относительно новым методом уточняющей диагностики лимфогенных ме-

тастазов. В основе метода лежит применение радиоизотопной лимфосцинтиграфии, при которой используют лимфотропный радиофармпрепарат (РФП), способный к избирательному накоплению в ткани ЛУ. Для выполнения данного исследования необходимо специальное материально-техническое обеспечение: оборудование радиоизотопной лаборатории, гамма-камера, детектор гамма-излучений, непосредственно РФП.

Следует отметить, что основной целью ТЛАЭ с определением СЛУ являются обнаружение и удаление всех СЛУ, в том числе расположенных и вне границ стандартной ТЛАЭ, чувствительность достигает 95,2%, по данным мировой литературы [171]. Таким образом, обнаружение СЛУ у пациентов с РПЖ является важным диагностическим этапом при выполнении ТЛАЭ и способствует существенному улучшению ее диагностических результатов. Тем не менее данная методика не относится к стандартным, существуют разногласия, касающиеся технических моментов процедуры (дозировка РФП, индекс накопления РФП для выполнения биопсии СЛУ и т.п.). Для включения методики в стандарты лечения необходимо проведение рандомизированных проспективных исследований [172].

3.3.4. Нервосберегающая радикальная простатэктомия

- **Рекомендуется** выполнять нервосберегающую РПЭ у пациентов с локализованным РПЖ с низким риском экстракапсулярной инвазии опухоли и сохранной эректильной функцией [173, 174]. УУР С (УДД 4).

Комментарий. Нервосберегающая РПЭ может быть рекомендована большинству мужчин с локализованным РПЖ низкого риска прогрессирования. Относительным противопоказанием к применению данной техники операции является высокий риск экстракапсулярной инвазии (стадия cT2c, дифференцировка опухоли по данным биопсии ISUP >3). Применение валидированных номограмм для расчета риска экстракапсулярной инвазии опухоли позволяет принять решение о применении нервосберегающей техники РПЭ или об отказе от выполнения последней [175, 176]. Кроме номограмм для принятия решения о нервосберегающей операции рекомендовано выполнять мпМРТ с оценкой состояния сосудисто-нервных пучков [177].

3.3.5. Радикальная простатэктомия у пациентов с РПЖ с лимфогенными метастазами

- **Рекомендуется** выполнять РПЭ пациентам с клинически определяемыми метастазами в ЛУ (cN1) только в рамках клинических исследований [178]. УУР В (УДД 3).

Комментарий. Данные ряда проспективных исследований, сравнивающих показатели выживаемости пациентов с РПЖ с наличием лимфогенных метастазов (pN1), демонстрируют преимущество РПЭ в лечении данной категории пациентов в виде увеличения показателей выживаемости [178].

3.3.6. Неoadъювантная антиандрогенная терапия

- **Не рекомендуется** рутинное проведение неoadъювантного гормонального лечения перед РПЭ, так как оно не влияет на результаты лечения и исходы у пациентов с РПЭ [179, 180]. УУР А (УДД 1).
- У пациентов с РПЖ стадии T1–T2 **не рекомендуется** проводить короткие (3 мес) или длительные (9 мес) курсы неoadъювантной терапии аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона [179]. УУР А (УДД 1).

Таблица 12. Интра- и послеоперационные осложнения РПЭ и роботассистированной лапароскопической простатэктомии
Table 12. Intra- and postoperative complications of radical prostatectomy and robot-assisted laparoscopic prostatectomy

Прогнозируемая вероятность явления	Роботассистированная РПЭ, %	Лапароскопическая РПЭ, %	Позадилонная РПЭ, %
Стриктура шейки мочевого пузыря	1,0	2,1	4,9
Несостоятельность анастомоза	1,0	4,4	3,3
Инфекционные осложнения	0,8	1,1	4,8
Повреждение органа	0,4	2,9	0,8
Кишечная непроходимость	1,1	2,4	0,3
Тромбоз глубоких вен нижних конечностей	0,6	0,2	1,4
Частота осложнений в зависимости от степени тяжести			
Clavien I	2,1	4,1	4,2
Clavien II	3,9	7,2	17,5
Clavien IIIa	0,5	2,3	1,8
Clavien IIIb	0,9	3,6	2,5
Clavien IVa	0,6	0,8	2,1
Clavien V	<0,1	0,2	0,2

Комментарии. По данным нескольких исследований, применение неoadъювантной ГТ позволило уменьшить число выявления местно-распространенных опухолей, снизить частоту выявления положительного хирургического края, а также снизить вероятность выявления метастазов в тазовых ЛУ, тем не менее назначение неoadъювантной ГТ никак не повлияло на показатели выживаемости (безрецидивная, опухоль-специфическая) [179]. По этой причине проведение неoadъювантной ГТ перед хирургическим лечением не рекомендуется в рутинной клинической практике.

3.3.7. Осложнения хирургического лечения пациентов с РПЖ

Интра- и послеоперационные осложнения РПЭ в зависимости от типа доступа указаны в табл. 12 [181].

Эректильная дисфункция развивается у всех пациентов после выполнения РПЭ без применения нервосберегающей техники.

К наиболее частым осложнениям при выполнении расширенной ТЛАЭ относят образование лимфокист (10,3–19,8%), а также тромбоз глубоких вен нижних конечностей (менее 1%) [182–184].

3.3.8. Спасительная простатэктомия

Пациентам с местным рецидивом после ДЛТ, незначительной сопутствующей патологией с целью локального контроля опухоли **рекомендуется** выполнение спасительной РПЭ в медицинских организациях, обладающих достаточным хирургическим опытом [185].

УУР А (УДД 2).

Комментарии. Выполнение спасительной РПЭ при местных рецидивах после ЛТ является оптимальным методом, позволяющим добиться удовлетворительных результатов и локального контроля опухоли. Тем не менее следует учитывать, что риск возникновения осложнений и побочных эффектов при выполнении спасительной РПЭ значительно выше, чем при первичной операции, ввиду фиброза и более медленной регенерации облученных тканей.

По данным обзора литературы, выполненного D. Chade и соавт., показано, что спасительная РПЭ позволяет добиться следующих результатов: показатели 5- и 10-летней выживаемости без биохимического рецидива в диапазоне 47–82 и 28–53% соответственно, а 10-летние показатели ОСВ и общей выживаемости (ОВ) – в пределах 70–83 и 54–89% соответственно. Наиболее значимыми предикторами локализованного характера рецидива, прогрессирования заболевания и ОСВ были уровень ПСА до спасительной РПЭ, а также дифференцировка опухоли по данным биопсии [186].

Спасительную РПЭ следует выполнять только отобранному пациенту с невыраженной сопутствующей патологией, ожидаемой продолжительностью жизни не менее 10 лет, уровнем ПСА до операции менее 10 нг/мл, дифференцировкой опухоли ISUP < 2/3, отсутствием отдаленных метастазов до операции, клинической стадией ≤ T2 [186].

По данным метаанализа, спасительная РПЭ ассоциирована с менее благоприятными исходами в плане развития недержания по сравнению с нехирургическими методами лечения [185].

3.4. Лучевая терапия

ЛТ является одним из основных методов лечения РПЖ и может быть применена как в самостоятельном варианте, так и в качестве компонента комбинированного и комплексного лечения заболевания. Достижения последних десятилетий в области визуализации, развитие информационных технологий, совершенствование и внедрение в широкую клиническую практику современного радиотерапевтического оборудования, улучшение способов планирования ЛТ и подведения дозы позволяют обеспечить прецизионное облучение опухоли при минимальном воздействии на окружающие здоровые органы.

Варианты ЛТ:

- По способу подведения ионизирующего излучения к опухоли:
 - ДЛТ;
 - контактная ЛТ;
 - сочетанная ЛТ.

- По виду ионизирующего излучения:

- квантовое (фотонное);
- корпускулярное (частицы).

В лечении РПЖ применяются разные варианты ЛТ:

• ДЛТ:

- фотонная:
 - стандартная (2D, конвенциональная);
 - конформная (3D);
 - ЛТ с модуляцией интенсивности;
- корпускулярная:
 - протонная (высокоэнергетические протоны);
 - нейтронная (быстрые нейтроны).

• Внутритканевая ЛТ (брахитерапия – БТ):

- БТ с высокой мощностью дозы (высокомощностная, временная);
- БТ с низкой мощностью дозы (низкомощностная, постоянная, непрерывная).

- Сочетанная ЛТ: сочетание двух вариантов подведения дозы – ДЛТ и БТ.

- В качестве радикального метода лечения локализованного РПЖ **рекомендуется** применение ЛТ в комбинации с ГТ (как неадъювантной, так и адъювантной) с целью улучшения выживаемости пациентов [179, 187].

УУР А (УДД 1).

3.4.1. Дистанционная лучевая терапия

Наиболее распространенный способ ЛТ РПЖ – ДЛТ.

Показания к проведению ДЛТ при РПЖ:

- локализованный РПЖ (T1–T2N0M0);
- местно-распространенный РПЖ (T3–T4N0M0), в сочетании с ГТ.

Противопоказания к ДЛТ при РПЖ:

- наличие сопутствующих инфекционно-воспалительных заболеваний мочеполовой системы, кишечника, свищей;
- предшествующее облучение области малого таза;
- постоянный уретральный катетер;
- инфравезикальная обструкция;
- «микроцистис»;
- сопутствующие соматические заболевания в стадии декомпенсации;
- психические расстройства;
- кахексия.

Преимущества ДЛТ:

- возможность полного излечения;
- доступность;
- меньше ограничений к применению (возраст, сопутствующие соматические заболевания и т.п.);
- отсутствие периоперационных осложнений;
- возможность лечения амбулаторно.

Недостатки ДЛТ:

- длительность лечения (радикальные курсы лечения в режиме традиционного фракционирования до 1,5–2,0 мес);
- невозможность точного стадирования опухолевого процесса;
- невозможность излечения сопутствующей доброкачественной гиперплазии.

Конвенциональная ДЛТ при РПЖ

- Пациентам с локализованным РПЖ (T1–T2N0M0) в сочетании с ГТ, пациентам с местно-распространенным РПЖ (T3–T4N0M0) **рекомендуется** проведение ДЛТ [179, 187].
УУР С (УДД 5).

- При отсутствии возможности выполнения конформной (3D) ДЛТ **рекомендовано** проведение ДЛТ с использованием 2D-планирования (конвенциональной), при которой ПЖ и семенные пузырьки идентифицируются исходя из анатомического строения окружающих органов (костные структуры, контрастированные мочевой пузырь, прямая кишка) [187–189].
УУР А (УДД 1).

Комментарии. При проведении конвенциональной ДЛТ применяют режим традиционного фракционирования дозы в разовой очаговой дозе (РОД) 1,8–2,0 Гр ежедневно, 1 раз в день, 5 дней в неделю, до суммарной очаговой дозы (СОД) 65–70 Гр. При необходимости облучения регионарных ЛУ СОД на область таза составляет 45–50 Гр [190].

Конформная ДЛТ при РПЖ

Конформная ДЛТ (ДЛТ на медицинских ускорителях электронов) при РПЖ реализуется тормозным излучением высокоэнергетических линейных ускорителей электронов, укомплектованных многопестковым коллиматором, после проведения объемного (3D) дозиметрического планирования.

Методика конформной ЛТ предусматривает реализацию последовательно выполняемых мероприятий:

- Рентгено-топометрическая подготовка пациента на компьютерном томографе в положении пациента, идентичном положению при облучении, с обязательным использованием иммобилизирующих приспособлений, обеспечивающих фиксацию пациента при его комфортном и функциональном положении.
- Определение объемов облучения (на основе серии компьютерных томограмм, полученных при СКТ-топометрии). Необходимо учитывать всю информацию, полученную при выполнении диагностических исследований, а также клинические, конституциональные, патоморфологические факторы.
- 3D-дозиметрическое планирование лечения (ДЛТ).

- Верификация позиционирования пациента.
- Реализация сеансов ДЛТ.

Выбор тактики лечения РПЖ определяется принадлежностью пациента к той или иной прогностической группе [191].

- **Рекомендованы к применению следующие виды конформной ДЛТ:** 3D-конформная ЛТ (3D-CRT), ЛТ с модуляцией интенсивности (intensive modulated radiation therapy – IMRT), с визуальным контролем (IG-IMRT) – использование данных современных технологий ДЛТ в лечении РПЖ позволяет выполнять эскалацию дозы в опухоли, что приводит к улучшению результатов лечения (выживаемости), а снижение дозы на критические органы уменьшает риск развития осложнений [192–199].
УУР В (УДД 2).

- **Рекомендовано** режим конформной ЛТ определять исходя из риска прогрессирования РПЖ:

- Низкий риск прогрессирования – проведение конформной ЛТ в СОД 74–78 Гр. В объем облучения включают ПЖ (± семенные пузырьки). Облучение ЛУ таза и/или проведение ГТ не показано.
- Промежуточный риск – проведение конформной ЛТ в СОД 74–78 Гр 5 в сочетании с неoadъювантной 6, сопутствующей и адъювантной ГТ (в течение 4–6 мес). В объем облучения включают ПЖ и семенные пузырьки 7 [98].
- Высокий риск – проведение конформной ЛТ в СОД 74–81 Гр⁵ в сочетании с неoadъювантной⁶, сопутствующей и адъювантной ГТ (в течение 24–36 мес). В объем облучения включают ПЖ и семенные пузырьки⁷ [98, 200–211].

УУР С (УДД 5).

Комментарии. У пациентов с очень высоким риском прогрессирования **рекомендовано** проведение широкопольной ЛТ – сочетание облучения лимфатических коллекторов малого таза и дополнительного локального облучения семенных пузырьков, ПЖ (с последовательным сокращением объема облучаемых тканей) [200].

При необходимости облучения регионарных ЛУ объемы облучения определяют в соответствии с рекомендациями Группы по изучению эффективности лучевой терапии Radiation therapy oncology group (RTOG) [201, 202].

Ограничения по дозам облучения на критические органы [203, 204]

Критическими структурами (органами риска) при проведении ЛТ РПЖ являются прямая кишка, мочевой пузырь, луковица полового члена, кишечник, головки бедренных костей. Оконтурирование органов риска осуществляется в соответствии с рекомендациями RTOG [205].

Оценка токсичности. Острая и поздняя токсичность лечения оценивается в соответствии с классификациями RTOG/European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) [206].

Гипофракционирование. В последние годы обоснованно возрастает интерес к применению при ЛТ РПЖ режимов гипофракционирования, предусматривающих увеличение РОД, уменьшение количества фракций и времени лечения. В рандомизированных исследованиях при проведении ЛТ (IMRT, image guided radiation therapy – IGRT) изучены режимы умеренного гипофракционирования (в РОД 2,4–4,0 Гр за фракцию в течение 4–6 нед); получены данные о том, что эти режимы обладают эффективностью и токсичностью, вполне сопоставимыми с таковыми при традиционном фракционировании дозы [207–211]. Режимы умеренного гипофракционирования могут быть использованы при конформном облучении РПЖ как альтернатива традиционному режиму, но при выполнении условий высокой прецизионности (точности) облучения мишени посредством использования технологий IGRT, IMRT.

⁵Эскалация СОД ≥ 74 Гр способствует улучшению выживаемости у пациентов с РПЖ с промежуточным и высоким риском прогрессирования заболевания. С целью снижения риска развития лучевых осложнений при эскалации СОД рекомендовано применение технологии ЛТ с модуляцией интенсивности под контролем изображений (IG-IMRT).

⁶Назначение неoadъювантной ГТ до начала ДЛТ у пациентов с РПЖ с промежуточным и высоким риском прогрессирования заболевания способствует уменьшению объема ПЖ, купированию местных симптомов заболевания, снижению частоты развития лучевых осложнений.

⁷У пациентов с РПЖ с промежуточным и высоким риском прогрессирования заболевания при наличии дополнительных факторов неблагоприятного прогноза может быть рассмотрена целесообразность включения в объем облучения регионарных ЛУ [98].

Реализация режимов экстремального гипофракционирования, применяющихся при IG-IMRT (SBRT) и предусматривающих подведение РОД $\geq 6,5$ Гр за несколько фракций, возможно только в специализированных центрах, обладающих соответствующим уровнем технического оснащения, подготовленным персоналом и клиническим опытом выполнения данной технологии [98].

Паллиативная ЛТ

- Пациентам при наличии распространенных форм заболевания с целью улучшения качества жизни (уменьшение дизурической симптоматики, болевого синдрома, гематурии) и максимально возможного в таких случаях терапевтического воздействия на опухоль ПЖ **рекомендуется** применение паллиативной ЛТ [212].

УУР А (УДД 1).

Комментарии. Режим фракционирования: РОД 2–3 Гр ежедневно, 1 раз в день, 5 дней в неделю, до СОД, эквивалентной 50 Гр. В случае достижения терапевтического эффекта после проведения паллиативного лечения и улучшения соматического состояния пациента необходимо рассматривать возможность продолжения лечения по радикальной программе.

Симптоматическая ЛТ

- Пациентам с РПЖ для купирования или уменьшения проявлений заболевания (болевого синдром при метастатическом поражении костей скелета) с целью улучшения качества жизни (уменьшение или купирование боли) **рекомендуется** применение симптоматической ЛТ [212–214].

УУР А (УДД 1).

Комментарии. Режим фракционирования определяют конкретной клинической ситуацией, соматическим состоянием пациента.

Возможно применение нескольких режимов облучения:

- РОД 8 Гр однократно;
- РОД 5 Гр через день, 5 фракций, до СОД 25 Гр;
- РОД 4 Гр ежедневно, 5 раз в неделю, 5–6 фракций, до СОД 20–24 Гр;
- РОД 3 Гр ежедневно, 5 раз в неделю, 10 фракций, до СОД 30 Гр.

3.4.2. Брахитерапия (внутриканальная лучевая терапия)

БТ заключается во введении (имплантации) радиоактивных источников непосредственно в ткань ПЖ. При РПЖ применяют как низкоэнергетическую (источник излучения постоянно находится в тканях), так и высокоэнергетическую (источник излучения временно находится в тканях) БТ. БТ основана на временном или постоянном внедрении источников излучения в пораженный орган.

В настоящее время БТ в подгруппе пациентов низкого и промежуточного риска наравне с РПЭ и ДЛТ является эффективным методом лечения РПЖ [215–217].

Низкоэнергетическая БТ

Показания к проведению низкоэнергетической БТ при РПЖ:

- уровень ПСА ≤ 10 нг/мл;
- сумма баллов по Глиссону 6 (3+3) либо 7 (3+4) менее 33% биоптатов;
- клинически T1c–T2a, N0, M0;
- объем ПЖ ≤ 50 см³.

Противопоказания:

- абсолютные:
 - наличие метастазов;
 - ожидаемая продолжительность жизни пациента менее 5 лет;
- относительные:
 - наличие простатита;
 - большой размер ПЖ;
 - заболевания прямой кишки (язвенный колит, проктит и т.д.);

– возраст пациента;

– выраженные дизурические явления (высокий балл по шкале International Prostate Symptom Score – IPSS, наличие большого количества остаточной мочи).

- При локализованном РПЖ **рекомендуется** применение постоянной БТ, при которой в ПЖ вводят радиоактивные источники I-125 (период полураспада 60 дней) или Pd-103 (период полураспада 17 дней) [216, 218].

УУР С (УДД 5).

Комментарии. Благодаря более гомогенному распределению ионизирующего излучения БТ позволяет подвести более высокую СОД к ПЖ с меньшим лучевым воздействием на окружающие ткани, чем при проведении ДЛТ. Радиоактивные источники внедряют через промежность под контролем ТРУЗИ. Рекомендуемые дозы для самостоятельной БТ при имплантации I-125 составляют 140–160 Гр и 110–125 Гр при имплантации Pd-103.

При использовании различных современных методик имплантации ТУР в анамнезе и объем ПЖ не являются ограничением в проведении БТ [215, 216]. Проведенные исследования показали также, что наличие простатита не влияет на качество мочеиспускания после проведения имплантации [217], а воспалительные заболевания кишечника не приводят к увеличению гастроинтестинальной токсичности [219]. Возраст пациента также не является лимитирующим фактором при проведении БТ: переносимость процедуры практически сравнима для разных возрастных групп, а хорошие результаты безрецидивной выживаемости среди более молодых пациентов расширяют возможности применения методики [220].

Высокоэнергетическая БТ

Высокоэнергетическая БТ подразумевает использование временных источников излучения с активностью от 1,200 сГр/ч и выше. Наиболее часто в практике используется источник иридия-192 (¹⁹²Ir), имеющий период полураспада порядка 72 сут.

Использование высокоэнергетической БТ (методика временной имплантации), предусматривающей извлечение радионуклидов после окончания облучения, по сравнению с постоянной имплантацией также нашло широкое применение в клинической практике. Это обусловлено тем, что данная технология позволяет более точно и равномерно формировать дозное поле во всем облучаемом объеме, проводить радикальное лечение как в самостоятельном варианте, так и в разных сочетаниях с ДЛТ.

Показания к проведению высокоэнергетической БТ при РПЖ:

- уровень ПСА без верхней границы, но без наличия метастазов⁸;
- сумма баллов по Глиссону до 10⁸;
- клинически T1–T3, N0, M0⁸;
- объем ПЖ ≤ 50 см³ (большой объем не является противопоказанием).

Противопоказания:

- абсолютные:
 - наличие метастазов;
 - невозможность проведения анестезии, нахождения в положении лежа;
 - наличие прямокишечной фистулы;
- относительные:
 - ТУР в анамнезе (проведение БТ не ранее 6 мес после ТУР);
 - уродинамические показания (кроме выраженных симптомов обструкции. IPSS > 20, Q_{max} < 10 мл/с).

В отличие от низкоэнергетической БТ данный метод лечения ввиду своих особенностей и преимуществ позволяет проводить лечение практически у всех пациентов с локализованным и местно-распространенным РПЖ. С точки зрения современной радиобиологии при проведении ЛТ РПЖ предпочтительно применение режимов гипофракционирования и, следовательно, высокоэнергетической БТ, которая имеет потенциал быть более эффективной методикой по сравнению с традиционными

⁸Имеется в виду возможность применения в сочетании режиме (ДЛТ+БТ).

технологиями лучевого лечения даже с эскалацией дозы, а также с низкоомощностной БТ.

Преимущества высокоомощностной БТ

При сравнении методик высоко- и низкоомощностной БТ в лечении РПЖ, согласно рекомендациям Международного агентства по атомной энергии [221], высокоомощностная внутритканевая ЛТ имеет ряд следующих преимуществ:

- устранение радиационных доз на персонал и посетителей;
- исключение подготовки и транспортировки источников для каждого пациента;
- меньший дискомфорт и более низкие риски тромбозов в связи с коротким временем пребывания пациента в литотомическом положении;
- оптимизация распределения дозы;
- возможность интеграции ДЛТ и высокоомощностной БТ, что приводит к сокращению общей продолжительности лечения и потенциально лучшему контролю за опухолью;
- более высокая пропускная способность пациентов в крупных специализированных центрах;
- более короткий период обучения персонала по сравнению с внедрением низкоомощностной БТ;
- отсутствие миграции источника относительно целевого объема в течение всего времени лучевого лечения;
- более эффективный потенциал оптимизации дозы-объема, связанный с технологией движения источника;
- меньшая токсичность из-за улучшенной защиты зон риска: уретра, прямая кишка и мочевой пузырь, а также луковица полового члена.

Недостатки высокоомощностной БТ

Согласно тем же рекомендациям Международного агентства по атомной энергии [221] у высокоомощностной БТ есть и ряд недостатков:

- необходимость обеспечения высокого уровня гарантии качества перед каждым применением высокоомощностной БТ, связанной с использованием в схеме лечения нескольких фракций, требующих повторного введения интрататов;
- отсутствие сравнительных и проспективных рандомизированных исследований по качеству жизни;
- неясная экономическая выгода по сравнению с низкоомощностной БТ, однако при высокой пропускной способности центра монотерапия ^{192}Ir имеет экономическое преимущество.

Режимы проведения высокоомощностной БТ

Высокомощностная БТ может выполняться как самостоятельный метод лечения пациентов с РПЖ из группы низкого и промежуточного риска, так и в сочетании с ДЛТ при лечении пациентов с локализованным РПЖ из группы высокого риска.

В клинической практике при проведении высокоомощностной БТ в режиме монотерапии наиболее часто используют следующие режимы подведения дозы:

- 1 имплантация – 1 фракция по 19 Гр, 2 фракции по 12–15 Гр, 3 фракции по 10–11,5 Гр, 4 фракции по 8,5–9,5 Гр, 6 фракций по 6,5–7 Гр;
- 2 имплантации – 2 фракции по 12–15 Гр, 6 фракций по 6,5–7 Гр;
- 3 имплантации – 3 фракции по 10–11,5 Гр.

Высокомощностная БТ с использованием 2 и более имплантаций характеризуется высокой эффективностью и хорошей переносимостью. При осуществлении этой технологии стандартный интервал между имплантациями составляет от 1 до 3 нед.

В настоящее время подведение 19 Гр за 1 фракцию может быть рекомендовано только в рамках исследовательских протоколов.

При проведении высокоомощностной БТ в качестве компонента комбинированного лучевого лечения пациентов с РПЖ из группы промежуточного и высокого риска часто применяются следующие режимы подведения дозы: 16 Гр за 3 фракции, 11–22 Гр за 2 фракции и 12–15 Гр за 1 фракцию. Имеются доказательства эквивалентной эффективности и сопоста-

вимой низкой токсичности высокоомощностной БТ в режимах: 1 фракция 15 Гр и 2 фракции по 10 Гр.

- Рекомендуемыми режимами подведения дозы при выполнении высокоомощностной БТ в режиме монотерапии являются: 2 фракции (2 имплантации) по 10–15 Гр каждая; 3 фракции (3 имплантации) по 10–11,5 Гр каждая. Во всех случаях суммарная доза на ПЖ ($\lambda/\beta=1,5-3$) должна быть не менее дозы, эквивалентной 100 Гр в режиме обычного (2 Гр) фракционирования [218].

УУР С (УДД 5).

- При использовании высокоомощностной БТ как этапа сочетанной ЛТ **рекомендован** режим – 1 фракция 15 Гр [218].

УУР С (УДД 5).

- Пациентам с рецидивом РПЖ после проведенной ДЛТ или БТ, а также у пациентов после нерадикально выполненной простатэктомии **рекомендуется** проведение спасительной (сальважной) низкоомощностной или высокоомощностной БТ [218, 222, 223].

УУР С (УДД 4).

Комментарии. При применении спасительной высокоомощностной БТ ^{192}Ir можно выделить следующие преимущества: во-первых, уменьшается СОД с 60–70 Гр при традиционной спасительной ДЛТ до 15–18 Гр при спасительной высокоомощностной БТ без потери летального радиобиологического эффекта на рецидивные клетки РПЖ, что, в свою очередь, значительно уменьшает лучевые нагрузки на критические органы и тем самым снижает риск развития лучевых повреждений; во-вторых, в отличие от ГТ, спасительная высокоомощностная БТ является радикальным методом лечения рецидива РПЖ.

Следует отметить, что спасительная БТ должна выполняться в специализированных центрах, имеющих большой опыт проведения процедур БТ.

3.5. Лекарственная терапия

Выбор лекарственной терапии определяется в конкретной клинической ситуации в соответствии с инструкциями по медицинскому применению конкретных лекарственных препаратов, наличием показаний к применению и противопоказаний у пациента.

3.5.1. Факторы прогноза выживаемости пациентов РПЖ с впервые выявленным мРПЖ

Медиана выживаемости пациентов с впервые выявленным мРПЖ составляет около 42 мес [224]. Однако данная популяция пациентов является неоднородной. Предложен ряд прогностических факторов выживаемости, включая количество и локализацию костных метастазов, наличие висцеральных метастазов, группу ISUP, распространенность заболевания (малый или большой объем поражения), уровень ПСА через 7 мес от момента начала терапии [225–228].

3.5.2. Гормональная терапия 1-й линии

Первичная андрогендепривационная терапия (АДТ) является стандартом помощи на протяжении более 50 лет [230]. Отсутствуют доказательства 1-го уровня, подтверждающие преимущество конкретного вида ГТ: орхиэктомии, применения агонистов лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (ЛГРГ) или антагонистов ЛГРГ. Исключение составляют пациенты с угрожающей компрессией спинного мозга, для которых предпочтительными вариантами являются двусторонняя орхиэктомия или применение антагонистов ЛГРГ.

По данным современных методов диагностики, уровень тестостерона после хирургической кастрации составляет 15 нг/дл.

Таблица 13. Прогностические факторы на основании исследования SWOG 9346 [229]
Table 13. Prognostic factors based on the SWOG 9346 study [229]

ПСА после 7 мес кастрации, нг/мл	Медиана выживаемости, мес
<0,2	75
0,2–4	44
>4	13

В нескольких исследованиях было показано, что при более низком уровне тестостерона результаты лечения стабильно выше, чем при традиционном уровне <50 нг/дл (1,7 нмоль/л). В связи с этим современным кастрационным уровнем тестостерона считается уровень <20 нг/дл (0,7 нмоль/л). При этом кастрационный уровень, рассматриваемый регуляторными органами и используемый в клинических исследованиях по АДТ при РПЖ, по-прежнему остается <50 нг/дл (1,7 нмоль/л).

Агонисты ЛГРГ

• **Рекомендуется** назначение синтетических аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона, код Анатомо-терапевтическо-химической классификации H01 – Гормоны гипоталамуса и гипофиза и их аналоги (медикаментозная кастрация), при наличии показаний и отсутствии противопоказаний, поскольку данный метод является равноэффективным хирургической кастрации [231].

УУР А (УДД 1).

Комментарии. В основе механизма действия агонистов ЛГРГ лежит десенсибилизация рецепторов к рилизинг-гормону, ведущая к снижению продукции лютеинизирующего гормона гипофиза и в дальнейшем к снижению выработки тестостерона клетками Лейдига в яичках. После введения агонистов ЛГРГ отмечают кратковременное повышение концентрации тестостерона на 3–5-й день (синдром вспышки) с последующим снижением ее до посткастрационного уровня на 21–28-й день. Для профилактики синдрома вспышки у пациентов с мРПЖ перед введением агониста ЛГРГ и в течение 1-й недели терапии следует назначать антиандрогены.

Побочные эффекты и осложнения терапии агонистами ЛГРГ такие же, как при хирургической кастрации.

Показания к применению агонистов ЛГРГ:

- локализованный РПЖ (T1–T2N0M0) – при невозможности или отказе пациента от проведения радикального лечения (как при наличии, так и в отсутствие симптомов, при ВУ ПСА <12 мес и уровне оПСА >50 нг/мл, а также в случае наличия низкодифференцированной опухоли) или в качестве неоадъювантной терапии перед радикальным лучевым лечением;
- местно-распространенный РПЖ (T3–T4N0M0) – в качестве самостоятельного лечения или неоадъювантной или адъювантной терапии в сочетании с хирургическим или лучевым лечением;
- мРПЖ (T1–T4N1M0, N1–T4N0M1).
- Для лечения РПЖ **рекомендуется** применение агонистов ЛГРГ [231, 232].

УУР А (УДД 1).

Комментарии. Применяются следующие режимы терапии:

- **Гозерелин**** 3,6 мг под кожу передней брюшной стенки 1 раз в 28 дней или 10,8 мг под кожу передней брюшной стенки 1 раз в 3 мес; лекарственный препарат находится в депонированной форме в шприц-тюбике, готов к употреблению.
- **Лейпрорелин**** 3,75, 7,5, 11,25, 22,5 или 45 мг в зависимости от длительности действия и формы выпуска (производителя).
- **Трипторелин**** 3,75 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней или трипторелин** 11,25 мг внутримышечно или подкожно 1 раз в 3 мес; лекарственный препарат растворяют непосредственно перед инъекцией, вводят в виде суспензии.
- **Бусерелин**** 3,75 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней; лекарственный препарат растворяют непосредственно перед инъекцией, вводят в виде суспензии.

Крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований с препаратом бусерелин проведено не было.

Лечение агонистами ЛГРГ проводят длительно, до развития рефрактерности к гормональному воздействию. Некоторые авторы рекомендуют применение агонистов ЛГРГ в режиме прерывистой (интермиттирующей) терапии, однако эффективность интермиттирующей блокады остается дискуссионной.

Антагонисты ЛГРГ

В отличие от агонистов ЛГРГ, антагонисты конкурентно связываются с ЛГРГ-рецепторами в гипофизе; при этом не возникает эффекта «вспышки».

Дегареликс** – наиболее изученный антагонист ЛГРГ для подкожного введения 1 раз в месяц.

Основываясь на результатах крупного рандомизированного исследования (n=610), стандартная доза дегареликса** должна составлять 240 мг в первый месяц с последующим применением инъекций по 80 мг ежемесячно. Основным специфическим побочным эффектом дегареликса** является боль в зоне инъекции (средней или легкой степени), выявленная у 40% пациентов преимущественно после первого введения.

Объединенные данные шести проспективных рандомизированных исследований фазы III, в которых приняли участие 2328 мужчин в период с 2005 по 2012 г., по сравнительной оценке эффективности агонистов ЛГРГ в сравнении с антагонистами были проанализированы для установления возможных различий в развитии сердечно-сосудистых заболеваний после начала приема агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона в сравнении с применением антагонистов ЛГРГ (дегареликса**). В сравнении с агонистами ЛГРГ применение антагониста ЛГРГ дегареликса** приводило к уменьшению числа сердечно-сосудистых явлений на 56% у пациентов с РПЖ, имевших сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе [233].

Данная гипотеза была подтверждена данными проспективного рандомизированного исследования II фазы, сравнивавшего агонисты и антагонисты ЛГРГ у пациентов с распространенным РПЖ, имеющих заболевания сердца в анамнезе. Пациенты, получавшие антагонисты ЛГРГ, имели достоверно меньше событий со стороны сердца в течение 1 года терапии в сравнении с агонистами ЛГРГ [234]. Исследование III фазы PRONOUNCE [235] в настоящее время проходит для получения дополнительного подтверждения сведений, полученных в рамках данного исследования.

В рамках исследования CS21 дополнительно проводился анализ эффективности проводимого лечения в отношении концентраций ЩФ. Исходный уровень С-ЩФ был высоким у пациентов с метастатической стадией заболевания. У пациентов с метастатической стадией заболевания или у пациентов с исходным уровнем ПСА ≥50 нг/мл выраженное снижение уровня С-ЩФ отмечалось при приеме дегареликса по сравнению с группой агониста ЛГРГ. В отличие от пациентов группы агониста ЛГРГ, у пациентов группы терапии дегареликсом низкий уровень С-ЩФ сохранялся на протяжении всего периода исследования [236].

- У пациентов с первыми признаками компрессии спинного мозга или инфравентрикулярной обструкцией **рекомендуется** применение антагонистов ЛГРГ (дегареликс**) [236, 237].

УУР В (УДД 1).

АДТ с применением нестероидных антиандрогенов

На основании Кокрановского систематического обзора терапия с применением нестероидных антиандрогенов в монорежиме по сравнению с кастрацией (медикаментозной или хирургической) была менее эффективным видом терапии с точки зрения ОВ, клинического прогрессирования, неэффективности лечения и прекращения терапии вследствие нежелательных явлений (НЯ) [232].

- Пациентам со стадией М1, получающим лечение агонистами ЛГРГ, для снижения риска возникновения эффекта «вспышки» **рекомендуется** начальная краткосрочная терапия антиандрогенами (Анатомо-терапевтическо-химическая классификация – G03NB – Антиандрогены и эстрогены) [232, 238–241].

УУР А (УДД 1).

- У пациентов со стадией заболевания М1 терапия только с применением антиандрогенов (в монорежиме) **не рекомендуется** [232].

УУР А (УДД 1).

Сравнение интермиттирующей и непрерывной антиандрогенной терапии

Клиническую эффективность антиандрогенной интермиттирующей ГТ (ИГТ) рассматривали в трех независимых обзорах [242–244] и двух метаанализах [245, 246]. Все указанные обзоры содержали данные восьми рандомизированных клинических исследований (РКИ), из которых только три были проведены у пациентов исключительно при наличии отдаленных

метастазов (M1). Пять оставшихся исследований включали разные группы пациентов, преимущественно с местным распространением опухоли или рецидивом заболевания.

Исследование SWOG 9346 является самым крупным, оценившим эффективность ИГТ у пациентов со стадией M1b [247]. Из 3040 пациентов, прошедших скрининг, в итоге только 1535 пациентов соответствовали критериям включения. Это подчеркивает, что только около 50% пациентов со стадией M1b с наилучшим ответом по ПСА на индукционный курс АДТ подойдут для проведения интермиттирующего режима. Исследование было спланировано с целью демонстрации сопоставимых результатов ИГТ и постоянной АДТ, что было достигнуто в качестве первичной конечной точки, тем не менее полностью исключить меньшую выживаемость при применении ИГТ на основании результатов данного исследования не представляется возможным.

Другие исследования не продемонстрировали никакого различия выживаемости с общим отношением рисков (ОР) для ОВ 1,02 (0,94–1,11) [242]. По материалам данных обзоров и метаанализов пришли к заключению, что различие в ОВ или ОСВ между ИГТ и постоянной ГТ маловероятно. В недавно проведенном обзоре имеющихся данных исследования фазы III подчеркиваются ограничения в большинстве исследований и предлагается с осторожностью интерпретировать результаты анализа не меньшей эффективности [248]. Ни в одном из исследований, в которых проводилось сравнение ИГТ и постоянной ГТ у пациентов с M1, не показано преимущества выживаемости, однако при постоянной ГТ отмечена тенденция в плане улучшения ОВ и выживаемости без прогрессирования (ВБП). Большинство из этих исследований тем не менее были исследованиями не меньшей эффективности, т.е. спланированными с целью показать сопоставимые результаты. В отдельных когортах отрицательное воздействие на половую функцию было менее выраженным при проведении ИГТ. Существует тенденция в пользу ИГТ с точки зрения качества жизни, особенно относительно связанных с исследуемой терапией побочных эффектов, таких как приливы [249, 250].

Таким образом, отсутствие каких-либо преимуществ относительно выживаемости у пациентов с M1 демонстрирует, что ИГТ следует рассматривать в качестве варианта для хорошо информированного пациента, обеспокоенного значимыми побочными эффектами терапии.

Пороговое значение уровня ПСА, при котором АДТ должна быть прекращена или продолжена в качестве ИААД, еще необходимо определить в проспективных исследованиях [243, 251]. Тем не менее среди большого числа авторов существует консенсус по следующему утверждению: ИГТ основана на интермиттирующей кастрации; в связи с этим допустимым является применение только препаратов, приводящих к кастрации.

Применение антагонистов ЛГРГ может являться альтернативой применению агонистов.

Цикл индукционной АДТ не должен превышать 9 мес, в противном случае восстановление уровня тестостерона маловероятно.

Антиандрогенная терапия должна быть прекращена только при выполнении всех следующих критериев:

- пациент хорошо информирован и привержен лечению;
- отсутствует клиническое прогрессирование;
- имеется четкий ответ уровня ПСА на терапию, эмпирически установленный уровень ПСА при метастатическом заболевании менее 4 нг/мл.

Тщательное последующее наблюдение является обязательным и должно включать клиническое обследование каждые 3–6 мес. По мере прогрессирования заболевания должно быть более частым последующее наблюдение.

Измерение уровня ПСА должно всегда проводиться одной и той же лабораторией.

Терапию возобновляют при клиническом прогрессировании у пациента или превышении предварительно определенного (установленного эмпирически) порогового значения уровня ПСА: как правило, у пациентов со стадией M1 при уровне 10–20 нг/мл.

Продолжительность курсов АДТ составляет не менее 3–6 мес.

Последующие циклы терапии основаны на тех же принципах до появления первых признаков резистентности к кастрации.

Еще предстоит определить группу пациентов, которым ИГТ приносит максимальную пользу, однако наиболее важным фактором, вероятно, является ответ на первый цикл ИГТ, например, ответ на лечение по уровню ПСА [243].

Интермиттирующее лечение следует предлагать только хорошо мотивированным пациентам со стадией M1 с выраженным ответом уровня ПСА после периода индукции.

Немедленная АДТ по сравнению с отсроченной

У пациентов с наличием симптомов немедленная терапия является обязательной. Однако вследствие отсутствия исследований хорошего качества еще существует противоречие в отношении пациентов с мРПЖ без симптомов. По данным ряда исследований немедленная АДТ не приводила к улучшению ОСВ, хотя проведение немедленной АДТ значимо снижало риск прогрессирования заболевания [232, 252, 253].

- У пациентов со стадией M1 с наличием симптомов **рекомендуется** немедленная системная АДТ, направленная на облегчение симптомов и уменьшение риска потенциальных серьезных осложнений прогрессирующего заболевания (компрессия спинного мозга, патологические переломы, обструкция мочеточника) [252, 253].

УУР А (УДД 1).

- У пациентов со стадией M1 без симптомов опухоли **рекомендуется** немедленная системная АДТ, направленная на улучшение выживаемости, замедление прогрессирования до развития симптомов болезни и предотвращение серьезных осложнений, связанных с прогрессированием заболевания [252, 253].

УУР А (УДД 1).

3.5.3. Комбинированная терапия

Полная блокада андрогенов (максимальная андрогенная блокада)

В крупном рандомизированном исследовании, включившем 1286 пациентов с M1b, не установлено различия между хирургической кастрацией с флутамидом или без него [254]. Однако при применении других антиандрогенов или методов кастрации результаты различались, а в систематических обзорах было показано, что максимальная андрогенная блокада с применением нестероидных антиандрогенов обеспечивает небольшое преимущество в выживаемости (<5%) по сравнению с монотерапией (хирургическая кастрация или применение агонистов ЛГРГ) [255, 256] после пяти лет проводимой терапии [257], в то же время это минимальное преимущество в небольшой подгруппе пациентов должно быть взвешено относительно увеличения частоты побочных эффектов, связанных с долгосрочным применением нестероидных антиандрогенов.

АДТ в комбинации с другими препаратами

Комбинация с абиратероном^{***}

В двух крупных рандомизированных исследованиях (STAMPEDE, LATITUDE) изучали добавление к АДТ абиратерона^{***} 1000 мг/сут (см. Приложение А3) с преднизолоном (5 мг/сут) у пациентов с метастатическим гормоночувствительным состоянием в улучшении ОВ. Оба исследования продемонстрировали достоверное улучшение ОВ, однако в исследовании LATITUDE с ОР 0,62 (0,51–0,76) – только в подгруппе пациентов с большим объемом метастатического поражения. Значения ОР в исследовании STAMPEDE были очень сходны с 0,63 (0,52–0,76) в общей популяции пациентов [258]. Все дополнительные цели, такие как ВБП, время до радиологического прогрессирования, время до появления боли или время до начала химиотерапии (ХТ), имели положительное значение с преимуществом в группе комбинированной терапии. Статистически достоверных различий количества связанных с лечением случаев смерти не наблюдалось при применении комбинации АДТ с абиратероном^{***} и преднизолоном по сравнению с АДТ [ОР 1,37 (0,82–2,29)]. Тем не менее вдвое большее число пациентов прекратили терапию досрочно по причине токсичности в подгруппах, получавших комбинацию в исследовании STAMPEDE (20%), по сравнению с исследованием LATITUDE (12%). На основании этих данных абиратерон^{***} в комбинации с преднизолоном в сочетании с АДТ следует рассматривать

в качестве стандарта терапии 1-й линии у пациентов с мГЧРПЖ [259].

- У пациентов с РПЖ со стадией М1, которые могут перенести данную схему лечения, предлагают АДТ в комбинации с абиратероном*** 1000 мг/сут за один прием натошак ежедневно до прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности в сочетании с преднизолоном 5 мг/сут [241].

УУР А (УДД 1).

Комментарий. В настоящее время данное показание к применению абиратерона*** находится в процессе регистрации в РФ.

АДТ в комбинации с ХТ

Проведено 3 крупных рандомизированных исследования [228, 260, 261]. Во всех проводили сравнение только кастрационной ГТ, как стандарта терапии, с подгруппой пациентов, получавших АДТ в комбинации с доцетакселом** (75 мг/м², 1 раз в 3 нед, ХТ начинали не позднее 3 мес от начала ГТ, длительность проводимой терапии – 6 курсов, сопутствующее применение преднизолона не являлось обязательным). Основной целью во всех трех исследованиях являлась оценка ОВ.

В исследовании GETUG 15 включены пациенты с мРПЖ, выявленным первично или при прогрессии заболевания после проведенного радикального лечения [261]. Пациентов стратифицировали на основании предшествующего лечения и групп риска [225]. В исследовании CHAARTED применялись те же критерии включения и пациенты были стратифицированы с учетом объема метастатического поражения; большой объем определялся по наличию висцеральных метастазов или четырех и более костных метастазов по крайней мере с одним очагом вне позвоночника или костей таза [228].

STAMPEDE – это многоступенчатое исследование с несколькими группами, в котором референтная группа (кастрационная гормональная монотерапия) включала 1184 пациентов. В одной из экспериментальных подгрупп применяли доцетаксел** в комбинации с АДТ (n=593), в другой – доцетаксел** в комбинации с золендроновой кислотой** (n=593). В исследование включены пациенты либо с М1, либо с N1, либо при наличии двух из следующих трех критериев: Т3/4, ПСА>40 нг/мл либо группа ISUP 4–5. Также включены пациенты с рецидивами после местного лечения, если они соответствовали одному из следующих критериев: PSA>4 нг/мл с ВУ ПСА<6 мес или ПСА>20 нг/мл, N1 или M1. Относительно объема метастатического поражения (большой/малый объем) стратификация не применялась [260].

Гематологическая токсичность являлась одним из наиболее частых побочных явлений терапии доцетакселом во всех данных исследованиях. Нейтропения 3–4-й степени наблюдалась у 12–15% пациентов, фебрильная нейтропения 3–4-й степени – у 6–12%. Применение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора статистически значимо снижало риск развития фебрильной нейтропении. Первичное и вторичное профилактическое лечение с применением гранулоцитарного колониестимулирующего фактора должно осуществляться в соответствии с имеющимися руководствами [259, 262].

На основании этих данных доцетаксел** в комбинации с кастрационной АДТ следует рассматривать в качестве стандарта терапии у пациентов с впервые выявленным мРПЖ при условии, что они соответствуют критериям приема препарата [259]. Доцетаксел** применяют в стандартной дозе 75 мг/м² в комбинации со стероидами в качестве премедикации. Проведение постоянной терапии кортикостероидами не является обязательным. Всего рекомендуется провести 6 курсов ХТ доцетакселом** в дозе 75 мг/м² в комбинации с АДТ.

Таким образом, стандартом лечения пациентов с впервые выявленным метастатическим или рецидивным гормоночувствительным РПЖ является комбинированная терапия с применением кастрации и назначением абиратерона ацетата** в сочетании с преднизолоном или доцетакселом**. Преимущество в выживаемости для обоих препаратов оказалось сходным [263]. Также не отмечено никакого значимого преимущества ОВ для каждого из препаратов, указанных в недавно опубликованном метаанализе [264]. Оба метода имеют различающиеся и препарат-специфичные побочные эффекты, что требует проведения тщательного мониторинга побочных эф-

фектов во время лечения. Таким образом, выбор терапии будет зависеть от предпочтений пациента, характерных побочных эффектов, доступности препаратов и их стоимости.

- Пациентам, у которых РПЖ манифестирует в стадии М1 и у которых нет противопоказаний к терапии доцетакселом**, **рекомендуется** кастрация в комбинации с ХТ (доцетаксел**) – 6 курсов терапии в дозе 75 мг/м² в комбинации с АДТ. Затем – проведение только АДТ [263–265].

УУР В (УДД 1).

Комбинация с апалутамидом**

В крупном рандомизированном исследовании фазы III TITAN [266] оценивались ВБП и ОВ как первичные конечные точки у пациентов с мГЧРПЖ, которые получали лечение апалутамидом** в сочетании с АДТ по сравнению с плацебо с АДТ. В исследовании было продемонстрировано значимое улучшение показателей ВБП (медиана ВБП не достигнута в группе апалутамида** по сравнению с 22,1 мес в группе плацебо; ОР для прогрессии или смерти 0,48; 95% ДИ 0,39–0,60, $p<0,0001$) и ОВ (медиана ОВ не достигнута в обеих группах; ОР для смерти 0,67, 95% ДИ 0,51–0,89, $p<0,0053$). Токсичность терапии с применением нового класса препаратов была минимальной.

- У пациентов с РПЖ со стадией М1, которые могут перенести данную схему лечения, **рекомендуют** АДТ в комбинации с апалутамидом** 240 мг раз в день перорально до прогрессии или развития непереносимой токсичности [266].

УУР А (УДД 2).

Комбинация с энзалутамидом**

В двух крупных рандомизированных исследованиях (ENZAMET, ARCHES) изучали добавление к АДТ энзалутамида** (160 мг/сут) у пациентов с мГЧРПЖ [267, 268]. В рандомизированном исследовании III фазы ENZAMET сравнивалась терапия энзалутамидом** в комбинации с АДТ с монотерапией АДТ у 1125 пациентов с мГЧРПЖ. Пациенты были стратифицированы по объему метастатического поражения, раннему применению доцетаксела, использованию остеомодифицирующих агентов и по количеству баллов по шкале оценки сопутствующей патологии. При первом промежуточном анализе с медианой наблюдения 34 мес была достигнута первичная цель исследования ENZAMET в виде увеличения ОВ пациентов с мГЧРПЖ в группе раннего назначения энзалутамида** в комбинации с АДТ (ОР 0,67; 95% ДИ 0,52–0,86; $p=0,002$). Все дополнительные цели, такие как ВБП с оценкой по уровню ПСА и клиническому прогрессированию, имели положительное значение с преимуществом в группе комбинированной терапии с энзалутамидом**. В рандомизированном исследовании III фазы ARCHES включили 1150 пациентов с мГЧРПЖ вне зависимости от факторов прогноза течения заболевания. Пациентов рандомизировали в соотношении 1:1 в группу комбинации АДТ и энзалутамида** и в группу АДТ + плацебо. Пациентов стратифицировали по наличию или отсутствию в анамнезе ХТ доцетакселом (не было, 1–5 циклов и 6 циклов) и по объему метастатического поражения (большой и малый объем). При медиане наблюдения 14,4 мес была достигнута первичная цель исследования ARCHES в виде увеличения рентгенологической ВБП (рВБП) у пациентов с мГЧРПЖ в группе назначения энзалутамида** в комбинации с АДТ со снижением риска прогрессирования или смерти на 61% (ОР=0,39; 95% ДИ 0,30–0,50; $p<0,001$). Профиль безопасности энзалутамида** соответствовал полученным ранее данным в исследованиях с участием пациентов с мКРПЖ. НЯ, связанные с приемом энзалутамида** в данных исследованиях, включали усталость, судороги и гипертензию.

На основании этих данных энзалутамид** (см. Приложение А3) в комбинации с АДТ следует рассматривать в качестве стандарта терапии 1-й линии у пациентов с мГЧРПЖ.

- У пациентов с РПЖ со стадией М1, которые могут перенести данную схему лечения, **рекомендована** АДТ в комбинации с энзалутамидом** [267, 268]. Лечение проводят с применением стандартной дозировки препарата 160 мг/сут до прогрессии или развития непереносимой токсичности.

УУР А (УДД 2).

3.5.4. Локальное лечение первичной опухоли при впервые выявленном метастатическом заболевании

Роль местного лечения, в частности применения ЛТ локально на ПЖ, у пациентов с метастатическим гормоночувствительным РПЖ, которых рандомизировали в исследовании HORRAD. В исследование включены 432 пациента с мРПЖ, которых рандомизировали на подгруппу терапии с применением только АДТ и подгруппу АДТ в комбинации с ДЛТ на зону ПЖ. ОВ в подгруппах значимо не различалась; ОР 0,9 (0,7–1,14); медиана времени до биохимического прогрессирования (рост ПСА) была значимо большей в группе ЛТ+АДТ; ОР 0,78 (0,63–0,97) [269]. В исследовании STAMPEDE включили 2061 пациента с гормоночувствительным РПЖ, которых рандомизировали в сравнимые группы только АДТ и АДТ в комбинации с ДЛТ на зону ПЖ. В данном исследовании было подтверждено, что проведение ЛТ не повлияло на улучшение ОВ у пациентов общей выборки. Однако после получения результатов исследования SCHAARTED пациентов распределили по категориям в зависимости от объема поражения. В подгруппу небольшого объема метастатического поражения вошли 819 пациентов, в подгруппе большого объема – 1120 пациентов. В подгруппе малого объема поражения отмечено значимое преимущество комбинированного лечения (ГТ+ДЛТ ПЖ) в виде увеличения показателей ОВ. В связи с этим применение ЛТ ПЖ следует рассматривать у пациентов с небольшим объемом метастатического поражения. Пока остается неясным, могут ли эти данные быть экстраполированы на РПЖ как метод местного лечения у больных с малым объемом метастатического поражения.

3.5.5. Метастаз-направленная терапия

У пациентов при рецидивах после местного лечения, чтобы отсрочить системное лечение, было предложено проведение таргетной терапии метастазов. Проведено одно рандомизированное исследование II фазы у пациентов с олигометастатическим РПЖ (наличие ≤ 3 метастатических очагов). В исследование включены 62 пациента; около 1/2 из них имели метастазы только в ЛУ. Исследование показало, что выживаемость без АДТ была большей в подгруппе пациентов, получавших местное лечение по поводу олигометастазов по сравнению с подгруппой наблюдения [270]. В настоящее время отсутствуют данные, подтверждающие улучшение ОВ. В систематическом обзоре подчеркивается, что в настоящее время этот подход пока нужно рассматривать в качестве экспериментального [271].

3.5.6. Рекомендации по терапии 1-й линии у пациентов с мГЧРПЖ

- У пациентов со стадией М1 с наличием симптомов **рекомендована** немедленная системная терапия, направленная на облегчение симптомов и уменьшение риска потенциальных серьезных осложнений прогрессирующего заболевания (компрессия спинного мозга, патологические переломы, обструкция мочеточника) [252, 253].
УУР А (УДД 3).
- В особенности у пациентов с первыми признаками компрессии спинного мозга или инфравезикальной обструкции **рекомендовано** применение антагонистов ЛГРГ [233–236].
УУР В (УДД 2).
- Пациентам со стадией М1 и первыми признаками развивающихся осложнений, таких как сдавление спинного мозга или патологические переломы, **рекомендуется** проводить хирургическое вмешательство и/или местную ЛТ для устранения симптомов болезни [272].
УУР В (УДД 3).
- У пациентов стадии М1 с наличием симптомов заболевания **рекомендована** немедленная системная терапия, направленная на устранение симптомов, улучшение выживаемости, замедление прогрессирования до симптомной стадии и предотвращение серьезных осложнений, связанных с прогрессированием заболевания. У пациентов стадии М1 без симптомов опухоли рекомендована немедленная системная терапия, направленная на улучшение выживаемости, замедление прогрессирования до симптомной стадии и предотвращение серьезных осложнений, связанных с прогрессированием заболевания [252, 253].
УУР А (УДД 1).

Комментарии. У хорошо информированных пациентов со стадией М1 при отсутствии симптомов опухоли возможно проведение отсроченной АДТ, поскольку она уменьшает побочные эффекты лечения, при условии что пациент находится под тщательным наблюдением [232, 252, 253].

- Пациентам со стадией М1, получающим лечение агонистами ЛГРГ, для снижения риска возникновения эффекта «вспышки» предлагают начальную краткосрочную терапию антиандрогенами [238–241, 254, 257].
УУР А (УДД 1).
- У пациентов со стадией заболевания М1 монотерапия антиандрогенами **не рекомендуется** [257].
УУР А (УДД 2).
- Пациентам с РПЖ со стадией М1, у которых нет противопоказаний к терапии доцетакселом**, предлагают АДТ в комбинации с ХТ (доцетаксел 75 мг/м², 1 день в 21-дневный курс, до 6 курсов доцетаксела**) [225, 228, 260, 261].
УУР А (УДД 1).
- Пациентам с РПЖ со стадией М1, которые могут перенести данную схему лечения, предлагают АДТ в комбинации с одним из перечисленных препаратов: абиратерон** в сочетании с преднизолоном, апалутамидом или энзалутамидом** [266–268].
УУР А (УДД 1).
- Пациентам с РПЖ со стадией М1, у которых имеется малый объем метастатического поражения, определенный по критериям SCHAARTED, **рекомендуется** предложить АДТ в сочетании с ЛТ ПЖ [273].
УУР В (УДД 2).
- Не рекомендовано** применение АДТ в комбинации с каким-либо местным лечением (ЛТ/хирургическое вмешательство) вне клинических исследований (за исключением контроля симптомов) пациентам со стадией М1 и большим объемом метастатического поражения [273, 274].
УУР С (УДД 4).
- Пациентам, не желающим рассматривать АДТ в сочетании с терапией доцетакселом**, абиратерона ацетатом** в комбинации с преднизолоном, апалутамидом**, энзалутамидом** или с ЛТ на зону ПЖ или не подходящим для указанного лечения, следует предложить только АДТ в сочетании с терапией антиандрогеном или без него [81, 98, 257].
УУР С (УДД 5).
- У пациентов со стадией М1 при хорошем ответе на лечение необходимо проводить наблюдение каждые 3–6 мес. Оно должно включать как минимум сбор анамнеза заболевания, ПРИ, определение уровня ПСА, часто с дополнительным определением уровня гемоглобина, креатинина и ЩФ. Также необходимо определять уровень тестостерона, особенно в течение 1-го года [81, 98, 257].
УУР С (УДД 5).
- Интермиттирующее лечение следует предлагать только хорошо мотивированным пациентам со стадией М1 с выраженным ответом уровня ПСА после периода индукции [245, 246].
УУР А (УДД 1).

3.5.7. Лечение кастрационно-резистентного РПЖ

Определение кастрационно-резистентного РПЖ (КРРПЖ)
Уровень тестостерона в сыворотке крови <50 нг/дл или $1,7$ нмоль/л в сочетании с:

- биохимическим прогрессированием: 3 последовательных повышения уровня ПСА с разницей в 1 нед с увеличением на 50% в двух измерениях от надира, при уровне ПСА $>2,0$ нг/мл или
 - рентгенологическим прогрессированием: появление новых очагов: два и более новых очагов в костной ткани или очаг в мягких тканях согласно критериям RECIST (Критерии оценки ответа при солидных опухолях) [275].
- Только симптоматическое прогрессирование должно быть поставлено под сомнение и подвергнуто дальнейшему исследованию. Этого недостаточно для диагностики КРРПЖ.

Неметастатический КРРПЖ

Частое определение уровня ПСА у пациентов с РПЖ при проведении лечения с применением АДТ привело к более раннему выявлению биохимического прогрессирования. Прибли-

зительно у 1/3 из этих пациентов в течение 2 лет возникнут костные метастазы, диагностируемые при сканировании костей [276].

У пациентов с развитием КРРПЖ и не определяемыми с использованием сканирования костей и КТ отдаленными метастазами исходный уровень значения ПСА, скорость нарастания ПСА и ВУ ПСА были связаны с показателями выживаемости до развития первого костного метастаза и ОВ [276, 277]. Эти факторы могут быть использованы при принятии решения о том, какие пациенты должны получать терапию для предотвращения развития метастатического заболевания.

В двух крупных рандомизированных исследованиях фазы III PROSPER [278] и SPARTAN [279] оценивалась безметастатическая выживаемость (ВБМ – выживаемость до появления отдаленных метастазов) как первичная конечная точка у пациентов с неметастатическим КРРПЖ (M0), которые получали лечение энзалутамидом** (PROSPER) по сравнению с плацебо или апалутамидом** (SPARTAN) по сравнению с плацебо соответственно. Статус M0 устанавливали с помощью КТ и сканирования костей. В исследования были включены только пациенты с высоким риском развития метастазов с непродолжительным ВУ ПСА (≤ 10 мес). В обоих исследованиях продемонстрировано значимое улучшение показателей ВБМ: PROSPER – медиана ВБМ составила 36,6 мес в группе энзалутамида** по сравнению с 14,7 мес в группе плацебо (ОР для метастазов или смерти 0,29; 95% ДИ 0,24–0,35, $p < 0,001$); SPARTAN – медиана ВБМ составила 40,5 мес в группе апалутамида** по сравнению с 16,2 мес в группе плацебо (ОР для метастазов или смерти 0,28, 95% ДИ 0,23–0,35, $p < 0,001$). Время до симптоматического прогрессирования было достоверно выше при применении энзалутамида** (ОР 0,58; 95% ДИ 0,46–0,72, $p < 0,0001$) и апалутамида** по сравнению с плацебо (ОР 0,45; 95% ДИ 0,32–0,63, $p < 0,001$). Токсичность терапии с применением нового класса препаратов была минимальной.

• Мониторинг ПСА раз в 3 мес у мужчин при проведении АДТ **рекомендуется** для выявления биохимического прогрессирования до развития метастатической болезни [276, 277, 280].

УУР С (УДД 4).

• ВУ ПСА **рекомендуется** использовать при принятии решения о терапии пациентов с неметастатическим КРРПЖ [276, 277, 280].

УУР С (УДД 4).

Комментарии. У пациентов с КРРПЖ и с отсутствием выявляемых метастазов ВУ ПСА является фактором, влияющим на риск появления отдаленных метастазов и ОВ. ВУ ПСА ≤ 10 мес коррелирует с более высоким риском возникновения костных метастазов и смертностью.

• Пациентам с неметастатическим КРРПЖ высокого риска (ВУ ПСА ≤ 10 мес) **рекомендуется** назначение апалутамида** или энзалутамида** в комбинации с АДТ [278, 279].

УУР А (УДД 2).

Комментарии. В двух крупных рандомизированных контролируемых исследованиях III фазы с включением пациентов с неметастатическим КРРПЖ высокого риска (ВУ ПСА ≤ 10 мес) продемонстрировано значимое снижение риска развития метастазов при назначении апалутамида** или энзалутамида** в комбинации с АДТ по сравнению с плацебо и ГТ. В обоих исследованиях было показано, что добавление ингибиторов андрогеновых рецепторов к АДТ не приводит к усугублению токсичности, частота НЯ 3–4-й степени была низкой в обоих исследованиях.

При ВУ ПСА ≤ 10 мес назначение в следующих дозировках:

- апалутамид** 240 мг раз в день перорально в комбинации с АДТ до прогрессии или развития непереносимой токсичности;
- энзалутамид** 160 мг раз в день перорально в комбинации с АДТ до прогрессии или развития непереносимой токсичности или смена ГТ.

При ВУ ПСА > 10 мес рекомендуются продолжение АДТ и динамическое наблюдение или смена ГТ [276, 277, 280].

мКРРПЖ

Стандартная АДТ у пациентов с КРРПЖ

В итоге, несмотря на кастрацию, у пациентов с РПЖ будут определяться признаки прогрессирования заболевания. В двух

исследованиях показано только минимальное преимущество выживаемости у пациентов, продолжавших применение аналогов ЛГРГ во время терапии 2 и 3-й линии [281, 282]. Однако в отсутствие проспективных данных незначительное потенциальное преимущество продолжения АДТ превосходит минимальный риск лечения. Кроме того, во всех рандомизированных исследованиях продолжалось применение андрогенной супрессии во всех последующих курсах лечения, по этой причине кастрационную терапию, направленную на снижение уровня эндогенного тестостерона, следует продолжить у всех пациентов с КРРПЖ.

Терапия 1-й линии мКРРПЖ

Абиратерона ацетат**

• Абиратерон** является одним из препаратов, **рекомендованных** для терапии пациентов с мКРРПЖ в 1-й линии (до применения доцетаксела**) [283].

УУР А (УДД 2).

Комментарии. Оценка эффективности терапии с применением абиратерона ацетата** проводилась в исследовании COU-AA-302 III фазы с участием 1088 пациентов с мКРРПЖ с бессимптомным течением или легкой симптоматикой заболевания, ранее не получавших ХТ. Пациентов рандомизировали в группы абиратерона ацетата** и плацебо, обе – в комбинации с преднизолоном [283]. Пациенты с висцеральными метастазами были исключены. Основными факторами стратификации были статус по шкале ECOG 0 или 1. ОВ и рВБП являлись основной первичной конечной точкой. При медиане последующего наблюдения 22,2 мес наблюдалось значительное улучшение рВБП (медиана 16,5 по сравнению с 8,2 мес, ОР 0,52, $p < 0,001$) при терапии абиратерона ацетатом**. На момент окончательного анализа данных с медианой последующего наблюдения 49,2 мес конечная точка ОВ являлась статистически значимо лучшей в группе данного препарата (34,7 по сравнению с 30,3 мес, ОР 0,81, 95% ДИ 0,70–0,93; $p = 0,0033$) [284]. НЯ, связанные с избытком минералокортикоидов и нарушением функции печени, чаще встречались в группе абиратерона ацетата**, но среди них преобладала токсичность 1–2-й степени выраженности. При анализе в подгруппах исследования было показано, что препарат одинаково эффективен в пожилом возрасте (> 75 лет) [285].

Энзалутамид**

• Энзалутамид** является одним из препаратов, **рекомендованных** для терапии пациентов мКРРПЖ в 1-й линии (до применения доцетаксела**) [286, 287].

УУР А (УДД 2).

Комментарии. Рандомизированное исследование III фазы (PREVAIL) [288] включило сходные популяции пациентов с проведением сравнения энзалутамида** и плацебо. Пациенты с висцеральными метастазами включались в исследование, однако их число было небольшим. Прием кортикостероидов был разрешен, но не являлся обязательным. Исследование PREVAIL было проведено с участием 1717 пациентов с мКРРПЖ, ранее не получавших ХТ, и продемонстрировало значимое улучшение рВБП (ОР 0,186; ДИ 0,15–0,23, $p < 0,0001$) и ОВ (ОР 0,706; ДИ 0,6–0,84, $p < 0,001$). Снижение уровня ПСА $> 50\%$ наблюдалось у 78% пациентов. Наиболее распространенными клинически значимыми НЯ были утомляемость и артериальная гипертензия. Энзалутамид** был одинаково эффективен и имел хорошую переносимость у пациентов в возрасте > 75 лет [289], а также у пациентов с висцеральными метастазами или без них [290].

Энзалутамид** также сравнивали с бикалутамидом в дозе 50 мг 1 раз в сутки в рандомизированном двойном слепом исследовании II фазы (TERRAIN) [286], показано значимое улучшение ВБП (15,7 мес по сравнению с 5,8 мес, ОР 0,44, $p < 0,0001$) в пользу энзалутамида**. По результатам продолжительного последующего наблюдения и заключительного анализа преимущество в ОВ и рВБП было также подтверждено [287].

Доцетаксел**

• Доцетаксел** является одним из препаратов, **рекомендованных** для терапии пациентов с мКРРПЖ в 1-й линии,

особенно в подгруппе пациентов с наличием висцеральных метастазов, коротким периодом эффективности инициальной АДТ и выраженным болевым синдромом [291, 292].

УУР А (УДД 1).

Комментарии. При проведении ХТ на основе доцетаксела** наблюдалось значимое увеличение медианы выживаемости на 2–2,9 мес по сравнению с терапией митоксантроном в комбинации с преднизолоном [291, 293]. Стандарт ХТ 1-й линии – доцетаксел** в дозе 75 мг/м² в виде внутривенной инфузии 1 раз в 3 нед в комбинации с преднизолоном 5 мг 2 раза в сутки, до 10 курсов. Преднизон может быть исключен при наличии противопоказаний либо отсутствии выраженных симптомов. Следующие независимые прогностические факторы: висцеральные метастазы, боль, анемия (гемоглобин <13 г/дл), отрицательная динамика при остеосцинтиграфии и предшествующее применение эстрамустина могут помочь стратифицировать ответ на доцетаксел**. Пациентов распределили в три группы риска: низкого риска (0 или 1 фактор), промежуточного (2 фактора) и высокого риска (3 или 4 фактора) – и продемонстрировали оценку трех значимо различающихся медиан ОВ – 25,7, 18,7 и 12,8 мес соответственно [294].

Примечание. Возраст сам по себе не является противопоказанием к назначению доцетаксела** [295], однако должно быть уделено внимание тщательному мониторингу и сопутствующим заболеваниям по причине высокого риска развития нейтропенических осложнений в данной когорте пациентов [296]. У пациентов с мКРРПЖ с невозможностью проведения стандартной схемы и дозы терапии допускается применение доцетаксела** 50 мг/м² в виде внутривенной инфузии 1 раз в 2 нед с учетом меньшей токсичности данного режима [292].

Терапия 2-й линии при мКРРПЖ

У всех пациентов, получающих терапию по поводу мКРРПЖ, в итоге наблюдается прогрессирование заболевания по причине развития резистентности применяемому лечению. При переходе на новую линию терапии рекомендуется использовать лекарственные препараты с иным механизмом действия и отсутствием перекрестной резистентности.

Кабазитаксел**

Кабазитаксел** является одним из препаратов, **рекомендованных** для терапии пациентов с мКРРПЖ во 2-й линии при прогрессировании заболевания после терапии доцетакселом, особенно в подгруппе пациентов с наличием висцеральных метастазов, коротким периодом эффективной терапии доцетакселом** и выраженным болевым синдромом [297–301].

УУР А (УДД 2).

Комментарии. Кабазитаксел** является таксаном II поколения с активностью при злокачественных новообразованиях, резистентных к доцетакселу. В крупном проспективном рандомизированном исследовании III фазы (исследование TROPIC) было проведено сравнение эффективности комбинации кабазитаксела** с преднизолоном относительно комбинации митоксантрона с преднизолоном у 755 пациентов с мКРРПЖ, у которых отмечено прогрессирование заболевания после терапии доцетакселом** [297]. Пациенты получили максимум 10 курсов кабазитаксела** (25 мг/м² в виде внутривенных инфузий каждые 3 нед) или митоксантрона (12 мг/м²) в комбинации с преднизолоном (10 мг/сут). Первичной конечной точкой являлся показатель ОВ, который был значимо выше при применении кабазитаксела** (медиана ОВ 15,1 по сравнению с 12,7 мес, $p < 0,0001$). Также наблюдалось достоверное улучшение показателей ВБП (медиана ВБП 2,8 по сравнению с 1,4 мес, $p < 0,0001$), частоты объективного ответа согласно критериям RECIST (14,4% по сравнению с 4,4%, $p < 0,005$) и частоты ответов по уровню ПСА (39,2% по сравнению с 17,8%, $p < 0,0002$). Связанные с лечением побочные эффекты 3–4-й степени по ВОЗ значимо чаще развивались в группе кабазитаксела**, особенно проявления гематологической токсичности (68,2% по сравнению с 47,3%, $p < 0,0002$), а также негематологической (57,4% по сравнению с 39,8%, $p < 0,0002$) [298]. В двух постмаркетинговых исследованиях III фазы было показано, что кабазитаксел** не превосходит доцетаксел** при применении в качестве терапии

1-й линии. При применении в качестве терапии 2-й линии кабазитаксел** в дозе 20 мг/м² был не менее эффективен, чем в дозе 25 мг/м², но менее токсичен. Таким образом, следует отдавать предпочтение более низкой дозе, особенно в подгруппе пациентов с высоким риском развития нейтропенических осложнений [299, 300]. Предпочтительно кабазитаксел** назначать с профилактическим применением гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, также препарат должен применяться врачами, обладающими опытом лечения нейтропении и сепсиса [301].

Радий-223**

Радия хлорид [223 Ra]** является одним из препаратов, **рекомендованных** для терапии пациентов с мКРРПЖ во 2-й линии при прогрессировании заболевания после терапии 1-й линии, включая подгруппу пациентов с наличием или отсутствием болевого синдрома (вне зависимости от выраженности болевого синдрома), костными поражениями и без висцеральных метастазов [302–305].

УУР А (УДД 2).

Комментарии. Единственным специфическим для костной ткани препаратом, для которого показано преимущество в выживаемости, является α -излучающий РФП радия хлорид [223 Ra]**. В крупном исследовании III фазы (ALSYMPCA), включившем 921 пациента с симптоматическим мКРРПЖ, которых рандомизировали в группу получающих терапию радия хлоридом [223 Ra]** или плацебо в комбинации со стандартом терапии, первичной конечной точкой была ОВ. В группе радия хлорида [223 Ra]** наблюдалось значимое улучшение медианы ОВ на 3,6 мес (ОР 0,70; $p < 0,001$), также было продемонстрировано, что эффективность радионуклидной терапии радия хлоридом [223 Ra]** не зависела от предшествующего назначения доцетаксела** [302, 303]. Препарат также обеспечивал увеличение времени до первого костного осложнения (патологический перелом, компрессия спинного мозга), снижение выраженности болевого синдрома и улучшение качества жизни. Токсичность, связанная с применением радия хлорида [223 Ra]**, была незначительной и за исключением несколько более выраженной гематологической токсичности и диареи существенно не отличалась от группы плацебо [302]. Ранее назначение радия хлорида [223 Ra]** не лимитирует возможность дальнейшего использования ХТ. После завершения терапии в рамках исследования ALSYMPCA 23% пациентов группы радионуклидной терапии и 21% пациентов группы плацебо получали доцетаксел**.

В международное многоцентровое исследование IIIb фазы (iEAP) были включены 839 пациентов с КРРПЖ с 2 и более костно-метастатическими очагами, без висцеральных метастазов. Критерии включения допускали проведение радионуклидной терапии радия хлоридом [223 Ra]** пациентам без болевого синдрома, имеющим метастатическое поражение ЛУ, ранее получавшим доцетаксел**, ингибиторы андрогенного сигнала или деносуаб**, а также пациенты, которым проводилась терапия ингибиторами андрогенного сигнала или деносуабом** в процессе лечения радия хлоридом [223 Ra]**. Результаты исследования iEAP соответствовали данным исследования ALSYMPCA. Медиана ОВ в группе радия хлорида [223 Ra]** составила 16 мес, время до роста основного маркера резорбции костной ткани ШФ – 8 мес, время до прогрессирования уровня ПСА – 4 мес [304].

Применение радия хлорида [223 Ra]** в комбинации с абиратерона ацетатом** и преднизолоном не рекомендуется в связи с более высоким риском развития переломов и увеличением количества летальных исходов в группе комбинации абиратерона ацетата** и радия хлорида [223 Ra]**. В особенности это касалось пациентов без одновременного применения остеомодифицирующих препаратов [305].

Применение абиратерона** после предварительного применения доцетаксела**

Абиратерон** является одним из препаратов, **рекомендованных** для терапии пациентов с мКРРПЖ во 2-й линии при прогрессировании заболевания после терапии доцетакселом** в подгруппе пациентов с отсутствием висцераль-

ных метастазов и минимально выраженным болевым синдромом [306, 307].

УОР А (УДД 2).

Комментарии. Сообщалось о положительных результатах, полученных в крупном исследовании COU-AA-301 III фазы при медиане последующего наблюдения 12,8 мес [306], которые были подтверждены в заключительном анализе [307]. Всего 1195 пациентов с мКРРПЖ рандомизированы в соотношении 2:1 в группу абиратерона ацетата** в комбинации с преднизоном или в группу плацебо с преднизоном. У всех пациентов зарегистрировано прогрессирование заболевания после терапии доцетакселем**. Первичной конечной точкой была ОВ. При медиане наблюдения 20,2 мес медиана выживаемости в группе абиратерона ацетата** составила 15,8 мес по сравнению с 11,2 мес в группе плацебо (ОР 0,74, $p < 0,0001$). Преимущество наблюдалось во всех подгруппах пациентов. Токсичность терапии была низкой, НЯ 3–4-й степени встречались крайне редко, тем не менее в группе абиратерона ацетата** чаще встречались побочные эффекты, связанные с минералокортикоидной активностью препарата, преимущественно 1–2-й степени (задержка жидкости, отеки и гипокалиемия).

Применение энзалутамида после доцетаксела****

- Энзалутамид** является одним из препаратов, **рекомендованных** для терапии пациентов с мКРРПЖ во 2-й линии при прогрессировании заболевания после терапии доцетакселем** [287, 308].

УОР А (УДД 2).

Комментарии. Запланированный промежуточный анализ в исследовании AFFIRM был опубликован в 2012 г. [308]. В исследование включены 1199 пациентов с мКРРПЖ в соотношении 2:1 в группу энзалутамида** или плацебо соответственно. У всех пациентов наблюдалось прогрессирование заболевания после терапии доцетакселем**. Кортикостероиды были необязательными, но их назначение допускалось и их получали около 30% пациентов. Первичной конечной точкой была ОВ. При медиане наблюдения 14,4 мес медиана выживаемости в группе энзалутамида** составила 18,4 мес по сравнению с 13,6 мес в группе плацебо (ОР 0,63; $p < 0,001$). Преимущество в выживаемости наблюдалось независимо от возраста, исходной интенсивности боли и типа прогрессирования. В заключительном анализе с более длительным последующим наблюдением полученные результаты были подтверждены [287]. Энзалутамид** также был активен у пациентов с висцеральными метастазами. Токсичность терапии была низкой, при этом частота НЯ 3–4-й степени в группе энзалутамида** была ниже, чем в группе плацебо. НЯ особого интереса в группе энзалутамида** явились судороги, которые наблюдались у 0,6% пациентов.

У пациентов, прогрессирующих на фоне терапии доцетакселем** и с наличием висцеральных метастазов, также возможно применение энзалутамида**.

Лечение мКРРПЖ после доцетаксела и 1-й линии ГТ**

Выбор дальнейшего лечения после применения доцетаксела** и 1-й линии ГТ (абиратероном** или энзалутамидом**) при мКРРПЖ остается открытым [309]. Приемлемыми вариантами являются применение радия хлорида [223 Ra]** либо 2-й линии ХТ (кабазитаксел**). В целом, как ожидается, последующие курсы лечения у пациентов сплошной выборки будут иметь меньшее преимущество, чем при более раннем применении [310, 311], а также имеются доказательства перекрестной резистентности между энзалутамидом** и абиратероном** [312, 313].

Олапариб**

- Олапариб** **рекомендован** для монотерапии мКРРПЖ с герминальными или соматическими мутациями генов, участвующих в репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации, у пациентов с прогрессированием заболевания после терапии новыми гормональными препаратами (абиратероном** или энзалутамидом**) [314].

УОР В (УДД 2).

Комментарии. В исследование III фазы PROfound по оценке эффективности и безопасности олапариба** по сравне-

нию с терапией энзалутамидом** или абиратероном** у пациентов с мКРРПЖ и мутациями генов, участвующих в репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации (HRR, homologous recombination repair) были включены пациенты с прогрессированием заболевания после терапии новыми гормональными препаратами. В исследовании были две когорты пациентов: когорта А – пациенты с мутациями генов BRCA1, BRCA2 или ATM, когорта В – пациенты с мутациями генов BARD1, BRIP1, CDK12, CHEK1, CHEK2, FANCL, PALB2, PPP2R2A, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD54L. В когорте А лечение олапарибом** привело к статистически и клинически значимому улучшению рВБП (7,39 мес) по сравнению с энзалутамидом** или абиратероном** (3,55 мес); ОР 0,34; 95% ДИ, 0,25–0,47; $p < 0,0001$). В общей популяции пациентов (когорты А+В) с мКРРПЖ с изменениями в генах, прямо или косвенно задействованных в HRR, применение олапариба** также приводило к статистически значимому и клинически важному улучшению рВБП (5,82 мес) по сравнению с энзалутамидом**/абиратероном** (3,52 мес); ОР 0,49; 95% ДИ 0,38–0,63; $p < 0,0001$) [314]. Согласно анализу зрелых данных, ОВ в когорте А составила 19,09 мес для олапариба** в сравнении с 14,69 мес для энзалутамида**/абиратерона** (ОР, 0,69; 95% ДИ 0,50–0,97; $p = 0,0175$) [315]. Согласно промежуточному анализу, ОВ в когортах А+В составила 17,51 мес для олапариба** в сравнении с 14,26 мес для энзалутамида**/абиратерона** (ОР 0,67; 95% ДИ 0,49–0,93; $p = 0,0063$). Из числа пациентов, получавших энзалутамид**/абиратерон**, после прогрессирования 80,6% пациентов в когорте А и 84,6% пациентов в когорте В перешли на олапариб**. Наиболее частыми НЯ (любой степени тяжести), зарегистрированными при применении олапариба**, были анемия (46,5%), тошнота (41,4%), утомляемость и астения (41,0%), снижение аппетита (30,1%) [314].

Таким образом, олапариб** является перспективной опцией терапии после лечения мКРРПЖ доцетакселем** и абиратероном** или энзалутамидом** и прогрессирования заболевания на фоне терапии данными препаратами у пациентов с мутациями генов, участвующих в репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации. В исследовании III фазы PROfound все пациенты ранее получали энзалутамид** и/или абиратерон**, при этом была подгруппа пациентов, получавших ранее еще и таксаны. Результаты анализов в подгруппах установили превосходство олапариба (по рВБП и ОВ) над энзалутамидом**/абиратероном** у пациентов с мКРРПЖ независимо от того, получали они ранее таксаны или нет [316].

- Пембролизумаб** **рекомендуется** для применения у пациентов при некомплементарном дефиците репарации, независимо от происхождения опухоли, включая также РПЖ, в следующем режиме дозирования – в дозе 200 мг внутривенно в виде инфузии в течение 30 мин каждые 3 нед до прогрессирования или неприемлемой токсичности [317].

УОР С (УДД 4).

Комментарии. В данном показании в РФ препарат пембролизумаб** находится в состоянии регистрации.

Мониторинг лечения

Исходные оценки должны включать анамнез и клиническое обследование, а также исходные анализы крови (ПСА, общий анализ крови, показатели функции почек, печеночные пробы, ЩФ), остеосцинтиграфию и КТ грудной клетки, брюшной полости и таза [318]. Применение холина или ПСМА-ПЭТ/КТ при прогрессировании КРРПЖ полностью не изучено и, вероятнее всего, не представляет существенной пользы, как у пациентов с биохимическим рецидивом или у пациентов, ранее не получавших ГТ. Использование только уровня ПСА в мониторинге заболевания у пациентов с мКРРПЖ не является достаточно надежным [319, 320], так как висцеральные метастазы могут развиваться у мужчин без повышения уровня ПСА [321]. Вместо этого при проведении оценки течения заболевания рекомендуются комбинация скинтиграфии костей и КТ-сканирования, измерение уровня ПСА и оценка клинического статуса пациента [293]. Не так давно большинство экспертов на консенсусе предложили регулярно пересматривать и повторять анализы крови один раз в 2–3 мес, скинти-

графию костей и КТ-сканирование – по крайней мере 1 раз в 6 мес, даже при отсутствии клинических показаний [318]. Это отражает тот факт, что все препараты с доказанным преимуществом ОБ имеют потенциальную токсичность и значительную стоимость, а при отсутствии объективного преимущества лечение пациентов должно быть скорректировано. Большинство экспертов подчеркивают, что терапия не должна быть прекращена только на основании биохимического прогрессирования (рост ПСА). Вместо этого для прекращения терапии должны выполняться по крайней мере 2 из 3 критериев: биохимическое прогрессирование (рост ПСА), рентгенологическое прогрессирование и клиническое ухудшение. В исследовательских целях в обновленных рекомендациях PCWG3 большое внимание уделено важности документирования прогрессирования со стороны имеющихся очагов поражения и введена концепция «больше нет клинического преимущества» – для того чтобы подчеркнуть различие между первым доказательством прогрессирования и клинической потребностью в прекращении или изменении терапии [322]. По всей видимости, данные рекомендации также подходят для клинической практики вне исследований.

Последовательность терапии и ее продолжительность

Сроки изменения лечения при мКРРПЖ остаются предметом дебатов, хотя имеются четкие рекомендации о незамедлительном начале или изменении лечения у пациентов с симптоматическим прогрессированием метастатического заболевания. Несмотря на увеличение количества эффективных методов лечения, по-прежнему отсутствуют данные прямого сравнения, а также оценки последовательности применения доступных препаратов. Таким образом, пока остается неснятым, как осуществить выбор терапии 2-й линии. В отсутствие других данных в качестве приоритета последовательности лечения были использованы критерии включения из регистрационных исследований.

Для стратификации пациентов была использована шкала ECOG (оценка функционального статуса). В целом пациенты с ECOG 0–1 лучше переносят лечение и имеют большее преимущество, чем пациенты с ECOG ≥2. Тем не менее важно, чтобы решения о лечении принимались индивидуально. В особенности это относится к случаям, когда симптомы, связанные с прогрессированием заболевания, определяют статус по шкале ECOG. В таких случаях может быть целесообразным использование активных препаратов, продлевающих жизнь, чтобы установить, улучшит ли лечение функциональный статус пациента [318, 323].

Симптоматическое лечение при мКРРПЖ

КРРПЖ обычно является инвалидизирующим заболеванием, часто поражающим пожилых мужчин. Необходим мультидисциплинарный подход с привлечением урологов, химиотерапевтов, радиационных онкологов, медсестер, психологов и социальных работников [324]. При рассмотрении вопроса о дополнительном системном лечении, включая лечение боли, запоров, анорексии, тошноты, слабости и депрессии, необходимо учитывать важнейшие вопросы паллиативного лечения.

Применение РФП, основанных на β-излучающих радионуклидах (Самарий, ¹⁵³Sm Оксифор, Стронция хлорид, ⁸⁹Sr), может быть рекомендовано в качестве средства длительного и стойкого подавления болевого синдрома, снижения потребности в анальгетиках и улучшения качества жизни [325–330]. Влияние данных препаратов на ВБП и ОБ в рандомизированных исследованиях не изучено. Методика проведения радионуклидной терапии при метастазах в кости с болевым синдромом изложена в рекомендациях [325]. Отечественные принципы радионуклидной терапии при метастазах в кости β-излучающими РФП соответствуют международным рекомендациям [326].

УУР С (УДД 5).

Осложнения по причине наличия костных метастазов

У большинства пациентов с мКРРПЖ костные метастазы сопровождаются выраженным болевым синдромом. ДЛТ обладает высокой эффективностью [331] даже в однократной фракции [332]. Проведение однократной инфузии бисфосфоната

III поколения может быть рассмотрено при отсутствии ЛТ [333]. Распространенные осложнения из-за наличия костных метастазов включают переломы позвоночника со сдавлением спинного мозга и патологическими переломами. Вертебропластика может быть эффективным методом лечения перелома позвоночника независимо от его происхождения, оказывая положительное влияние как на боль, так и на качество жизни [334]. Тем не менее по-прежнему важно рекомендовать проведение стандартных паллиативных хирургических вмешательств, которые могут быть эффективными при лечении остеообластических метастазов [335, 336]. Сдавление спинного мозга является неотложным состоянием. Оно должно быть диагностировано как можно раньше, а пациентов следует обучить распознаванию характерных признаков. При подозрении на данное состояние необходимо как можно скорее назначить высокие дозы кортикостероидов и выполнить МРТ позвоночника. Следует запланировать консультацию врача-нейрохирурга или врача-травматолога-ортопеда и обсудить возможность проведения декомпрессии с последующей ДЛТ [337]. В противном случае методом выбора является ДЛТ с системной терапией или без нее.

Предупреждение развития НЯ, связанных с костными метастазами

Применение бисфосфонатов

Применение золедроновой кислоты** при мКРРПЖ в профилактике развития костных осложнений изучали в период, когда не было действенной противоопухолевой терапии, но применение доцетаксела** было доступно. В исследование включены 643 пациента с КРРПЖ [338] с костными метастазами, которых рандомизировали в группу получавших золедроновую кислоту** в дозе 4 мг или 8 мг 1 раз в 3 нед в течение 15 последующих месяцев или плацебо. Доза 8 мг не продемонстрировала явных преимуществ и в связи с плохой переносимостью была уменьшена до 4 мг. Через 15 и 24 мес последующего наблюдения у пациентов, получавших золедроновую кислоту** в дозе 4 мг, по сравнению с группой плацебо отмечено меньше костных осложнений (33% по сравнению с 44%, $p=0,021$) и, в частности, меньше патологических переломов (13,1% по сравнению с 22,1%, $p=0,015$). Кроме того, в группе золедроновой кислоты** отмечалось удлинение времени до первого костного осложнения. Ни в одном из проспективных исследований с бисфосфонатами не показано преимущества в выживаемости.

Ингибиторы лиганда RANK

Деносумаб** – человеческое моноклональное антитело к RANK-лиганду (лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа-В), ключевого медиатора образования, функции и жизнедеятельности остеокластов. У пациентов с КРРПЖ с отсутствием отдаленных метастазов на фоне терапии данным препаратом в дозировке 60 мг отмечалось увеличение выживаемости без костных метастазов по сравнению с группой плацебо (медиана преимущества 4,2 мес, ОР 0,85, $p=0,028$) [337]. Тем не менее это преимущество не отразилось на ОБ (43,9 по сравнению с 44,8 мес соответственно), и деносумаб** не был одобрен ни Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США, ни Европейским агентством по лекарственным средствам для этого показания [339]. Однако деносумаб** 60 мг показал преимущество в лечении потери минеральной плотности костной ткани на фоне АДТ по сравнению с плацебо, значительно снижая риск вертебральных переломов [340], и зарегистрирован по данному показанию в РФ и Европейским агентством по лекарственным средствам, и Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США.

В исследовании III фазы оценивали эффективность и безопасность деносумаба 120 мг** ($n=950$) по сравнению с золедроновой кислотой** ($n=951$) у пациентов с мКРРПЖ. Деносумаб** превосходит золедроновую кислоту** по времени развития или профилактики костных осложнений, определяемому по времени до развития первого осложнения (патологический перелом, облучение, или операция на костях, или компрессия спинного мозга), 20,7 по сравнению с 17,1 мес соответственно (ОР 0,82, $p=0,008$). Тем не менее эти результаты не отразились

на преимуществе в выживаемости и при недавней ретроспективной повторной оценке конечных точек, однако деносумаб** продемонстрировал аналогичные результаты по преимуществу по сравнению с золедроновой кислотой при сравнении частоты развития симптоматических явлений со стороны костной системы как первого, так и последующих [341].

- Для предотвращения осложнений со стороны костной системы пациентам с мКРРПЖ с костными метастазами **рекомендуется** применение остеомодифицирующих агентов (золедроновая кислота** или деносумаб**) [337–339, 341].

УУР А (УДД 2).

Примечание. Постоянно должна учитываться потенциальная токсичность бисфосфонатов и ингибиторов диганды RANK, например, остеонекроз нижней челюсти (до 5% при М0 КРРПЖ и до 8,2% при мКРРПЖ соответственно) [331, 337, 341, 342]. Перед началом терапии пациентам необходимо проходить стоматологическое обследование, риск некроза челюсти повышается при некоторых факторах риска, включая наличие травмы в анамнезе, операции на зубах или наличие одонтогенной инфекции [343]. Кроме того, риск остеонекроза челюсти возрастал при увеличении длительности применения препарата [344].

3.6. Симптоматическая терапия: обезбоживание

Принципы обезбоживания и оптимального выбора противоболевой терапии у пациентов РПЖ с хроническим болевым синдромом соответствуют принципам обезбоживания, изложенным в клинических рекомендациях «Хронический болевой синдром у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи».

Помимо симптоматической лекарственной терапии возможно применение паллиативной ЛТ на метастатические очаги в костях с целью купирования болевого синдрома [345].

УУР В (УДД 3).

3.7. Сопроводительная терапия у пациентов с раком предстательной железы

Принципы лечения и профилактики тошноты и рвоты у пациентов, больных РПЖ, соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях «Профилактика и лечение тошноты и рвоты» (коллектив авторов: Владимирова Л.Ю., Гладков О.А., Когония Л.М., Королева И.А., Семиглазова Т.Ю. DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s2-502-511. <https://rosoncweb.ru/standarts/RUS-SCO/2018/2018-35.pdf>).

Принципы лечения и профилактики костных осложнений у пациентов с РПЖ соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях «Использование остеомодифицирующих агентов для профилактики и лечения патологии костной ткани при злокачественных новообразованиях» (коллектив авторов: Манзюк Л.В., Багрова С.Г., Копп М.В., Кутукова С.И., Семиглазова Т.Ю. DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s2-512-520. <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-36.pdf>).

Принципы профилактики и лечения инфекционных осложнений и фебрильной нейтропении у пациентов с РПЖ соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях «Лечение инфекционных осложнений фебрильной нейтропении и назначение колониестимулирующих факторов» (коллектив авторов: Сакаева Д.Д., Орлова Р.В., Шабаева М.М. DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s2-521-530. <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-37.pdf>).

Принципы профилактики и лечения гепатотоксичности у пациентов с РПЖ соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях «Коррекция гепатотоксично-

сти» (коллектив авторов: Ткаченко П.Е., Ивашкин В.Т., Маевская М.В. DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s2-531-544. <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-38.pdf>).

Принципы профилактики и лечения сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с РПЖ соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях «Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности противоопухолевой лекарственной терапии» (коллектив авторов: Вишня М.В., Агеев Ф.Т., Гиляров М.Ю., Овчинников А.Г., Орлова Р.В., Полтавская М.Г., Сычева Е.А. DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s2-545-563. <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-39.pdf>).

Принципы профилактики и лечения кожных осложнений у пациентов с РПЖ соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях «Практические рекомендации по лекарственному лечению дерматологических реакций у пациентов, получающих противоопухолевую лекарственную терапию» (коллектив авторов: Королева И.А., Болотина Л.В., Гладков О.А., Горбунова В.А., Круглова Л.С., Манзюк Л.В., Орлова Р.В. DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s2-564-574. <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-40.pdf>).

Принципы нутритивной поддержки у пациентов с РПЖ соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях «Практические рекомендации по нутритивной поддержке онкологических пациентов» (коллектив авторов: Сыгов А.В., Лейдерман И.Н., Ломидзе С.В., Нехаев И.В., Хотеев А.Ж. DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s2-575-583. <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-41.pdf>).

Принципы профилактики и лечения нефротоксичности у пациентов с РПЖ соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях «Практические рекомендации по коррекции нефротоксичности противоопухолевых препаратов» (коллектив авторов: Громова Е.Г., Бирюкова Л.С., Джумабаева Б.Т., Курмуков И.А. DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s2-591-6030. <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-44.pdf>).

Принципы профилактики и лечения тромбозомболических осложнений у пациентов с РПЖ соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях «Практические рекомендации по профилактике и лечению тромбозомболических осложнений у онкологических пациентов» (коллектив авторов: Соменова О.В., Антух Э.А., Елизарова А.Л., Матвеева И.И., Сельчук В.Ю., Черкасов В.А. DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s2-604-609. <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-45.pdf>).

Принципы профилактики и лечения последствий экстравазации лекарственных препаратов у пациентов с РПЖ соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях «Рекомендации по лечению последствий экстравазации противоопухолевых препаратов» (Буйденко Ю.В. DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s2-610-616. <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-46.pdf>).

3.8. Диетотерапия

Особенности питания являются фактором риска развития РПЖ: риск развития заболевания повышается у мужчин, употребляющих большое количество жиров животного происхождения [5]. Многие работы посвящены анализу связи РПЖ с алиментарными факторами и лекарственными препаратами (см. табл. 1).

Какие-либо изменения в привычном рационе пациентов нецелесообразны, если только они не продиктованы необходимостью коррекции коморбидных состояний или купирования или профилактики осложнений проводимого лечения (хирургического, лекарственного или лучевого) [346].

4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации

Любой из радикальных методов лечения пациентов с РПЖ может приводить к развитию НЯ. Выполнение РПЭ в большей степени может быть ассоциировано с недержанием мочи и эректильной дисфункцией, а ЛТ в большей степени связана с развитием циститов и осложнений со стороны кишечника. Тем не менее с увеличением времени после радикального лечения раз-

ница частоты побочных явлений становится статистически незначимой независимо от метода лечения [347, 348].

- **Рекомендовано** пациентам с РПЖ после радикального хирургического лечения выполнять тренировку мышц тазового дна [349, 350].

УУР С (УДД 2).

Комментарии. Не доказана клиническая эффективность тренировки мышц тазового дна (с обратной биологической связью и без нее), экстракорпоральной магнитной иннервации для устранения недержания мочи [351]. Хирургические вмешательства, включая установку слингов и искусственных сфинктеров, улучшают качество жизни. Общий показатель излечения составляет около 60% и приводит к улучшению в отношении недержания мочи [352]. На сегодняшний день остается дискуссионным вопрос об оптимальном применении ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа после нервосберегающей РПЭ. С учетом наличия противоречивых данных исследований, направленных на изучение эффективности различных режимов применения ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа после нервосберегающей РПЭ, конкретных рекомендаций по их использованию нет [353, 354].

- У пациентов с РПЖ, которым проводится системное лечение, **рекомендуются** изменение образа жизни с умеренными аэробными физическими нагрузками, контроль массы тела, психологическое консультирование [355, 356].
УУР С (УДД 2).

4.1. Пререабилитация

- **Рекомендуется** проведение пререабилитации, включающей физическую подготовку (лечебную физкультуру – ЛФК), психологическую и нутритивную поддержку, информирование пациентов, всем пациентам с РПЖ с целью ускорения функционального восстановления, сокращения сроков пребывания в стационаре после операции и снижения частоты развития осложнений и летальных исходов на фоне лечения РПЖ [357–360].
УУР А (УДД 3).

Комментарии. В частности, психологическая поддержка в плане пререабилитации улучшает настроение, снижает уровень тревоги и депрессии. Пациенты, прошедшие курс психологической пререабилитации, лучше адаптируются к повседневной жизни после хирургического лечения.

- **Рекомендуется** тренировка дыхательных мышц в ходе пререабилитации перед хирургическим лечением у пациентов с РПЖ, имеющих высокий риск развития легочных осложнений с целью снижения послеоперационных легочных осложнений и продолжительности пребывания в стационаре [361].
УУР А (УДД 2).

4.2. Первый этап реабилитации при хирургическом лечении

- **Рекомендуется** мультидисциплинарный подход к устранению болевого синдрома в послеоперационном периоде с включением физической реабилитации (ЛФК), лечения положением, психологических методов коррекции боли (релаксации), чрескожной электростимуляции, акупунктуры [362].
УУР С (УДД 5).

- **Рекомендуется** проведение тактики fast track rehabilitation («быстрый путь») и программы ERAS (early rehabilitation after surgery – ранняя реабилитация после операции) в периоперационном периоде после хирургического лечения РПЖ [359].
УУР А (УДД 3).

Комментарии. Тактика fast track rehabilitation («быстрый путь») и ERAS, включающая в себя комплексное обезболивание, раннее энтеральное питание, отказ от рутинного применения зондов и дренажей, раннюю мобилизацию (активизацию и вертикализацию) пациентов уже с 1–2-х суток после операции, не увеличивает риски ранних послеоперационных осложнений, частоту повторных госпитализаций. Тактика fast track rehabilitation уменьшает длительность пребывания в стационаре и частоту послеоперационных

осложнений. Тактика fast track эффективна и безопасна у пациентов урологического профиля.

- **Рекомендуется** комплексный fast track-подход к реабилитации пациентов после лапароскопической простатэктомии [359, 363].
УУР А (УДД 3).

Комментарии. Применение методики fast track у пациентов после лапароскопической простатэктомии значительно сокращает длительность госпитализации.

- **Рекомендуется** проведение сеансов массажа медицинского, начиная со 2-х суток после операции [364, 365].
УУР В (УДД 2).

Комментарии. Проведение 20-минутных сеансов массажа медицинского начиная со 2-х суток после операции уменьшает интенсивность болевого синдрома, беспокойство, напряжение, улучшает качество жизни.

4.3. Второй этап реабилитации при хирургическом лечении

- **Рекомендуется** проведение комплекса аэробных упражнений после хирургического лечения с целью улучшения качества жизни, психологического состояния, контроля массы тела [366].
УУР В (УДД 2).

- **Рекомендуется** проведение занятий ЛФК средней интенсивности по 15–30 мин в день 3–5 раз в неделю, постепенно увеличивая длительность [360, 367].
УУР В (УДД 2).

- **Рекомендуется** проведение аэробных нагрузок длительностью 150 мин в неделю и силовых – 2 раза в неделю [360, 367].
УУР В (УДД 2).

- **Рекомендуется** проведение акупунктуры для снижения болевого синдрома у пациентов с РПЖ [368].
УУР В (УДД 2).

4.4. Третий этап реабилитации при хирургическом лечении

- **Рекомендуются** выполнение и постепенное расширение комплекса ЛФК с включением аэробной нагрузки, что улучшает результаты комбинированного лечения злокачественных новообразований и качество жизни [369].
УУР А (УДД 2).

- **Рекомендован** массаж медицинский для улучшения качества жизни, уменьшения болевого синдрома, слабости [370].
УУР А (УДД 1).

- **Рекомендуется** сочетать массаж медицинский и акупунктуру для коррекции болевого синдрома, тошноты, рвоты и депрессии в послеоперационном периоде у онкологических пациентов [371].
УУР В (УДД 2).

4.5. Реабилитация при лучевой терапии

- **Рекомендуется** выполнение комплекса ЛФК (аэробной нагрузки в сочетании с силовой) на фоне ЛТ, что позволяет проводить профилактику слабости и улучшает качество жизни на фоне ЛТ [372].
УУР В (УДД 1).

- **Рекомендуется** проведение комплекса ЛФК, что увеличивает плотность костной ткани и выносливость пациента на фоне ЛТ [373].
УУР В (УДД 2).

- **Рекомендуется** через 3 дня после начала ЛТ подключить низкоинтенсивную лазеротерапию на 3 дня в неделю для профилактики лучевого дерматита [374].
УУР С (УДД 5).

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Профилактика РПЖ

Методы эффективной профилактики РПЖ на сегодняшний день отсутствуют.

Заболеваемость мужчин РПЖ ежегодно увеличивается, значительно чаще возникает у мужчин старше 60 лет. Агрес-

сивность РПЖ может быть обусловлена конкретными генетическими признаками, но для разработки скрининговых программ определения генетических мутаций, влияющих на возникновение агрессивного РПЖ, требуется проведение крупных РКИ. Ряд экзогенных факторов, по данным литературы,

оказывает влияние на риск возникновения РПЖ у мужчин, подробнее об этом указано в разделе «Этиология РПЖ». На сегодняшний день не существует доказательств пользы применения витаминов, антиоксидантов и иных лекарственных препаратов для профилактики РПЖ.

Диспансерное наблюдение

Диспансерное наблюдение направлено на своевременное выявление рецидива заболевания, в связи с чем при возникновении симптомов рецидива, метастазирования заболевания проводится диагностика в объеме, необходимом для достижения целей диспансерного наблюдения, в соответствии с рекомендациями, представленными в разделе «Диагностика заболевания, состояния (группы заболеваний, состояний)». Минимальный объем обследования включает ПРИ, контроль уровня ПСА, гемоглобина, креатинина, ЩФ, а также тестостерона.

- После РПЭ определение уровня ПСА **рекомендуется** каждые 3 мес в течение 1 года, каждые 6 мес в течение 2 и 3 года, далее ежегодно [349, 375–378].

УУР С (УДД 5).

Комментарии. Повышение уровня ПСА после РПЭ $>0,2$ нг/мл свидетельствует о рецидиве заболевания [375–377]. Три последовательных повышения уровня ПСА после минимального значения, достигнутого после ЛТ (надир), определяют как рецидив заболевания [379].

Пальпируемый опухолевый узел и повышение уровня ПСА свидетельствуют о развитии местного рецидива. Необходимо отметить, что возникновение местного рецидива может возникнуть без повышения уровня ПСА [380]. Не рекомендуется рутинно использовать лучевые методы диагностики (КТ, сцинтиграфия костей скелета) при отсутствии данных о наличии биохимического рецидива.

- Биопсия рецидивной опухоли под контролем ТРУЗИ **рекомендуется** при планировании 2-й линии радикального лечения [379–381].

УУР С (УДД 4).

- У пациентов с РПЖ с отдаленными метастазами **рекомендовано** выполнять контрольное обследование каждые 3–6 мес [81, 98].

УУР С (УДД 5).

Комментарии. Минимальный объем обследования включает ПРИ, контроль уровня ПСА, гемоглобина, креатинина, ЩФ, а также тестостерона. При необходимости рекомендовано выполнять КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, сцинтиграфию костей скелета, ПЭТ/КТ.

Стратегия динамического наблюдения может быть изменена индивидуально для каждого пациента в зависимости от распространенности опухолевого процесса и клинических проявлений болезни.

6. Организация оказания медицинской помощи

Медицинская помощь, за исключением медицинской помощи в рамках клинической апробации, в соответствии с федеральным законом от 21.11.2011 №323-ФЗ (ред. от 25.05.2019) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», организуется и оказывается:

1. В соответствии с положением об организации оказания медицинской помощи по видам медицинской помощи, которое утверждается уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.

2. В соответствии с порядком оказания помощи по профилю «онкология», обязательным для исполнения на территории РФ всеми медицинскими организациями.

3. На основе настоящих клинических рекомендаций.

4. С учетом стандартов медицинской помощи, утвержденных уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.

Первичная специализированная медико-санитарная помощь оказывается врачом-онкологом и иными врачами-специалистами в центре амбулаторной онкологической помощи либо в первичном онкологическом кабинете, первичном онкологическом отделении, поликлиническом отделении онкологического диспансера.

При подозрении или выявлении у пациента РПЖ врачи-терапевты, врачи-терапевты участковые, врачи общей практики (семейные врачи), врачи-специалисты, средние медицинские работники в установленном порядке направляют пациента на консультацию в центр амбулаторной онкологической помощи либо в первичный онкологический кабинет, первичное онкологическое отделение медицинской организации для оказания ему первичной специализированной медико-санитарной помощи.

Консультация в центре амбулаторной онкологической помощи либо в первичном онкологическом кабинете, первичном онкологическом отделении медицинской организации должна быть проведена не позднее 5 рабочих дней с даты выдачи направления на консультацию. Врач-онколог центра амбулаторной онкологической помощи (в случае отсутствия центра амбулаторной онкологической помощи – врач-онколог первичного онкологического кабинета или первичного онкологического отделения) организует взятие биопсийного (операционного) материала, а также организует выполнение иных диагностических исследований, необходимых для установления диагноза, включая распространенность онкологического процесса и стадию заболевания.

В случае невозможности взятия в медицинской организации, в составе которой организован центр амбулаторной онко-

логической помощи (первичный онкологический кабинет, первичное онкологическое отделение), биопсийного (операционного) материала, проведения иных диагностических исследований пациент направляется лечащим врачом в онкологический диспансер или в медицинскую организацию, оказывающую медицинскую помощь пациентам с РПЖ.

Срок выполнения патологоанатомических исследований, необходимых для гистологической верификации РПЖ, не должен превышать 15 рабочих дней с даты поступления биопсийного (операционного) материала в патологоанатомическое бюро (отделение).

При подозрении и/или выявлении у пациента РПЖ в ходе оказания ему скорой медицинской помощи таких пациентов переводят или направляют в медицинские организации, оказывающие медицинскую помощь пациентам с РПЖ, для определения тактики ведения и необходимости применения дополнительных других методов специализированного противоопухолевого лечения.

Врач-онколог центра амбулаторной онкологической помощи (первичного онкологического кабинета, первичного онкологического отделения) направляет пациента в онкологический диспансер или в медицинские организации, оказывающие медицинскую помощь пациентам с РПЖ, для уточнения диагноза (в случае невозможности установления диагноза, включая распространенность онкологического процесса и стадию заболевания, врачом-онкологом центра амбулаторной онкологической помощи, первичного онкологического кабинета или первичного онкологического отделения) и оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи.

Срок начала оказания специализированной, за исключением высокотехнологичной, медицинской помощи пациентам с РПЖ в медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь пациентам с РПЖ, не должен превышать 14 календарных дней с даты гистологической верификации РПЖ или 14 календарных дней с даты установления предварительного диагноза РПЖ (в случае отсутствия медицинских показаний для проведения патолого-анатомических исследований в амбулаторных условиях).

Специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь оказывается врачами-онкологами, врачами-радиотерапевтами в онкологическом диспансере или в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь пациентам с РПЖ, имеющих лицензию, необходимую материально-техническую базу, сертифицированных специа-

листов, в стационарных условиях и условиях дневного стационара и включает в себя профилактику, диагностику, лечение РПЖ, требующих использования специальных методов и сложных уникальных медицинских технологий, а также медицинскую реабилитацию.

В медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь пациентам с РПЖ, тактика медицинского обследования и лечения устанавливаются консилиумом врачей-онкологов и врачей-радиотерапевтов с привлечением при необходимости других врачей-специалистов. Решение консилиума врачей оформляется протоколом, подписывается участниками консилиума врачей и вносится в медицинскую документацию пациента.

Показания для госпитализации в круглосуточный или дневной стационар медицинской организации, оказывающей специализированную, в том числе высокотехнологичную, медицинскую помощь по профилю «онкология» определяются консилиумом врачей-онкологов и врачей-радиотерапевтов с привлечением при необходимости других врачей-специалистов.

Показанием для госпитализации в медицинскую организацию в экстренной или неотложной форме являются:

1) наличие осложнений РПЖ, требующих оказания специализированной медицинской помощи в экстренной и неотложной форме (например, острая задержка мочеиспускания, макрогематурия и т.д.);

2) наличие осложнений лечения (хирургическое вмешательство, ЛТ, лекарственная терапия и т.д.) РПЖ.

Показанием для госпитализации в медицинскую организацию в плановой форме являются:

1) необходимость выполнения сложных интервенционных диагностических медицинских вмешательств, требующих

последующего наблюдения в условиях круглосуточного или дневного стационара (биопсия ПЖ);

2) наличие показаний к специализированному противоопухолевому лечению (РПЭ, ЛТ – БТ, ДЛТ и другие виды ЛТ, ХТ, фокальные методы лечения), требующему наблюдения в условиях круглосуточного или дневного стационара.

Показанием к выписке пациента из медицинской организации являются:

1) завершение курса лечения или одного из этапов оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи в условиях круглосуточного или дневного стационара при условии отсутствия осложнений лечения, требующих медикаментозной коррекции и/или медицинских вмешательств в стационарных условиях;

2) отказ пациента или его законного представителя от специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи в условиях круглосуточного или дневного стационара, установленной консилиумом медицинской организации, оказывающей онкологическую помощь при условии отсутствия осложнений основного заболевания и/или лечения, требующих медикаментозной коррекции и/или медицинских вмешательств в стационарных условиях;

3) необходимость перевода пациента в другую медицинскую организацию по соответствующему профилю оказания медицинской помощи.

Заключение о целесообразности перевода пациента в профильную медицинскую организацию осуществляется после предварительной консультации по предоставленным медицинским документам и/или предварительного осмотра пациента врачами-специалистами медицинской организации, в которую планируется перевод.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Прогноз определяется стадией, на которой выявлен РПЖ, а также степенью дифференцировки опухоли и уровнем ПСА. Пятилетняя безрецидивная выживаемость пациентов с I–II стадией после проведения радикального лечения (РПЭ и

ЛТ) составляет 70–90%, ОВ – 85–97%. При выявлении РПЖ на стадии метастатического процесса средний период до прогрессирования процесса на фоне лечения составляет 24–36 мес.

Критерии оценки качества медицинской помощи

Критерии качества	УДД	УУР
1. Выполнено ТПН	1	A
2. Выполнено исследование уровня оПСА в крови	2	A
3. Выполнено ТРУЗИ ПЖ	4	C
4. Выполнена трансректальная биопсия ПЖ под контролем УЗИ	2	B
5. Выполнено патологоанатомическое исследование биопсийного материала ПЖ	3	C
6. Выполнена МРТ малого таза (мпМРТ)	2	B
7. Выполнена остеосцинтиграфия	1	A
8. Выполнено хирургическое лечение пациенту с локализованным РПЖ	1	A

Литература/References

- Stanford JL, Stephenson RA, Coyle LM, et al. Prostate Cancer Trends 1973–1995. SEER Program, National Cancer Institute, NIH Pub.; 99–4543, Bethesda: MD, 1999.
- Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, et al. Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate*. 1990;17:337–437.
- Stewart RW, et al. Screening for prostate cancer. *Semin Oncol*. 2017;44:47.
- Tan DS, et al. Cancer Genomics: Diversity and Disparity Across Ethnicity and Geography. *J Clin Oncol*. 2016;34:91.
- Denis L, Morton MS, Griffiths K. Diet and its preventive role in prostatic disease. *Eur Urol*. 1999;35:377–87.
- Jansson KF, et al. Concordance of tumor differentiation among brothers with prostate cancer. *Eur Urol*. 2012;62:656.
- Key TJ. Nutrition, hormones and prostate cancer risk: results from the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Recent Results Cancer Res*. 2014;202:39.
- Alexander DD, et al. Meta-Analysis of Long-Chain Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids (LCOmega-3PUFA) and Prostate Cancer. *Nutr Cancer*. 2015;67:543.
- Lippi G, et al. Fried food and prostate cancer risk: systematic review and meta-analysis. *Int J Food Sci Nutr*. 2015;66:587.
- Chen P, et al. Lycopene and Risk of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:e1260.
- Ilic D, et al. Lycopene for the prevention and treatment of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: a systematic review. *Maturitas*. 2012;72:269.
- Bylsma LC, et al. A review and meta-analysis of prospective studies of red and processed meat, meat cooking methods, heme iron, heterocyclic amines and prostate cancer. *Nutr J*. 2015;14:125.
- Kristal AR, et al. Plasma vitamin D and prostate cancer risk: results from the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23:1494.
- Nyame YA, et al. Associations Between Serum Vitamin D and Adverse Pathology in Men Undergoing Radical Prostatectomy. *J Clin Oncol*. 2016;34:1345.
- Lippman SM, et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA*. 2009;301:39.
- Kramer BS, et al. Use of 5-alpha-reductase inhibitors for prostate cancer chemoprevention: American Society of Clinical Oncology/American Urological Association 2008 Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2009;27:1502.
- Andriole GL, et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med*. 2010;362:1192.
- Thompson IM, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med*. 2003;349:215.
- Haider A, et al. Incidence of prostate cancer in hypogonadal men receiving testosterone therapy: observations from 5-year median follow up of 3 registries. *J Urol*. 2015;193:80.
- Zhou CK, et al. Male Pattern Baldness in Relation to Prostate Cancer-Specific Mortality: A Prospective Analysis in the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Am J Epidemiol*. 2016;183:210.
- Lian WQ, et al. Gonorrhea and Prostate Cancer Incidence: An Updated Meta-Analysis of 21 Epidemiologic Studies. *Med Sci Monit*. 2015;21:1902.
- Rao D, et al. Does night-shift work increase the risk of prostate cancer? A systematic review and meta-analysis. *Oncotargets Ther*. 2015;8:2817.
- Raslaou D, et al. The risk of prostate cancer in pilots: a meta-analysis. *Aerospace Med Hum Perform*. 2015;86:112.
- Islami F, et al. A systematic review and meta-analysis of tobacco use and prostate cancer mortality and incidence in prospective cohort studies. *Eur Urol*. 2014;66:1054.
- Zhang XL, et al. Vasectomy and the risk of prostate cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8:17977.

26. Huang TB, et al. Aspirin use and the risk of prostate cancer: a meta-analysis of 24 epidemiologic studies. *Int Urol Nephrol*. 2014;46:1715.
27. Bhindi B, et al. The impact of the use of aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the risk of prostate cancer detection on biopsy. *Urology*. 2014;84:1073.
28. Lin SW, et al. Prospective study of ultraviolet radiation exposure and risk of cancer in the United States. *Int J Cancer*. 2012;131:E1015.
29. Pabalan N, et al. Association of male circumcision with risk of prostate cancer: a meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2015;18:352.
30. Rider JR, et al. Ejaculation Frequency and Risk of Prostate Cancer: Updated Results with an Additional Decade of Follow-up. *Eur Urol*. 2016;70:974.
31. Perner CH, Ebot EM, Wilson KM, Mucci LA. The Epidemiology of Prostate Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018 Jan 8. pii: a030361. DOI:10.1101/cshperspect.a030361
32. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2019 [Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Ed. AD Kaprin, VV Starinsky, GV Petrova. Moscow, 2019 (in Russian)].
33. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2019 [The state of cancer care for the population of Russia in 2018. Ed. AD Kaprin, VV Starinsky, GV Petrova. Moscow, 2019 (in Russian)].
34. Partin AW, Kattan MW, Subong ENP, et al. Combination of prostatespecific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. *JAMA*. 1997;277:1445-51.
35. Partin AW, Yoo J, Carter HB, et al. The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol*. 1993;150:110-4.
36. Partin AW, et al. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology*. 2001;58:843.
37. Gosselaar C, et al. The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC). Rotterdam. *Eur Urol*. 2008;54:581.
38. Алексеева Г.Н., Гурин Л.И., Писарева Л.О., Рознер Б.Э. Сравнительная характеристика диагностической значимости методов обследования пациентов с подозрением на злокачественные новообразования предстательной железы. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2011;3:48-50 [Alekseeva GN, Gurin LI, Pisareva LO, Rozner BE. Srovnitel'naya kharakteristika diagnosticheskoi znachimosti metodov obsledovaniya patsientov s podozreniem na zlokachestvennyye novoobrazovaniya predstavitel'noi zhelezy. *Tikhookeanskii meditsinskii zhurnal*. 2011;3:48-50 (in Russian)].
39. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol*. 2016;40(2):244-52. DOI:10.1097/PAS.0000000000000530
40. Pedersen KV, Carlson P, Varenhorst E, et al. Screening for carcinoma of the prostate by digital rectal examination in a randomly selected population. *BMJ*. 1990;300:1041-4.
41. Chodak GW. Early detection and screening for prostate cancer. *Urology*. 1989;34(Suppl.4):10-2.
42. Thompson IM, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or = 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med*. 2004;350:2239.
43. Carlsson S, et al. Screening for Prostate Cancer Starting at Age 50-54 Years. A Population-based Cohort Study. *Eur Urol*. 2017;71:46.
44. Albrigh T, et al. Prostate cancer risk prediction based on complete prostate cancer family history. *Prostate*. 2015;75:390.
45. Ilic D, et al. Screening for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;1.
46. Loeb S, et al. The prostate health index selectively identifies clinically significant prostate cancer. *J Urol*. 2015;193(4):1163-9.
47. Hamoen EH, et al. Use of the prostate imaging reporting and data system (PI-RADS) for prostate cancer detection with multiparametric magnetic resonance imaging: a diagnostic meta-analysis. *Eur Urol*. 2015;67(6):1112-21.
48. Crawford ED, Schutz MJ, Clejan S, et al. The effect of digital rectal examination on prostatespecific antigen levels. *JAMA*. 1992;267:2227-8.
49. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, et al. Serum prostate specific antigen in a community based population of healthy men: establishment of age specific reference ranges. *JAMA*. 1993;270:860-4.
50. Edwards JE, Moore RA. Finasteride in the treatment of clinical benign prostatic hyperplasia: A systematic review of randomized trials. *BMC Urol*. 2002;2:14.
51. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen (PSA) in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6630 men. *J Urol*. 1994;151:1283-90.
52. Lodding P, Aus G, Bergdahl S, et al. Characteristics of screening detected prostate cancer in men 50 to 66 years old with 3 to 4 ng/ml prostate specific antigen. *J Urol*. 1998;159:899-903.
53. Dong F, et al. Validation of pretreatment nomograms for predicting indolent prostate cancer: efficacy in contemporary urological practice. *J Urol*. 2008;180:150.
54. Loeb S, et al. Active surveillance for prostate cancer: a systematic review of clinicopathologic variables and biomarkers for risk stratification. *Eur Urol*. 2015;67:619.
55. Benson MK, Olsson CA. Prostate specific antigen density – roles in patient evaluation and management. *Cancer*. 1994;74:1667-73.
56. Zlotta AR, Djavan B, Marberger M, Schulman CC. Prostate specific antigen of the transition zone: a new parameter for prostate cancer prediction. *J Urol*. 1997;157:1315-21.
57. Catalona WJ, et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA*. 1998;279:1542.
58. Catalona WJ, Southwick PC, Slawin KM, et al. Comparison of percent free PSA, PSA density and age specific PSA cutoffs for prostate cancer detection and staging. *Urology*. 2000;56(2):255-60.
59. Carter HB, et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA*. 1992;267:2215.
60. Catalona WJ, Beiser JA, Smith DS. Serum free prostatespecific antigen and prostatespecific antigen density measures for predicting cancer in men with prior negative prostatic biopsies. *J Urol*. 1997;158:2162-7.
61. Kattan MW, Zelefsky MJ, Kupelian PA, et al. Pretreatment nomogram for predicting the outcome of three dimensional conformal radiotherapy in prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2000;19:3352-9.
62. Partin AW, Kattan MW, Subong ENP, et al. Combination of prostatespecific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. *JAMA*. 1997;277:1445-51.
63. Smith JA, Lange RA, Janknegt RA, et al. Serum markers as a predictor of response duration and patient survival after hormonal therapy for metastatic carcinoma of the prostate. *J Urol*. 1997;157:1329-34.
64. Heidenreich A. Identification of high-risk prostate cancer: role of prostate-specific antigen, PSA doubling time, and PSA velocity. *Eur Urol*. 2008;54:976.
65. O'Brien MF, et al. Pretreatment prostate-specific antigen (PSA) velocity and doubling time are associated with outcome but neither improves prediction of outcome beyond pretreatment PSA alone in patients treated with radical prostatectomy. *J Clin Oncol*. 2009;27:3591.
66. Vickers AJ, et al. Systematic review of pretreatment prostate-specific antigen velocity and doubling time as predictors for prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27:398.
67. Deras IL, et al. PCA3: a molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome. *J Urol*. 2008;179:1587.
68. Hesses D, et al. DD3(PCA3)-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer. *Eur Urol*. 2003;44:8.
69. Nakanishi H, et al. PCA3 molecular urine assay correlates with prostate cancer tumor volume: implication in selecting candidates for active surveillance. *J Urol*. 2008;179:1804.
70. Luo Y, et al. Prostate cancer antigen 3 test for prostate biopsy decision: a systematic review and meta analysis. *Chin Med J (Engl)*. 2014;127(9):1768-74.
71. Hesses D, et al. Predictive value of PCA3 in urinary sediments in determining clinico-pathological characteristics of prostate cancer. *Prostate*. 2010;70:10.
72. De la Calle C, et al. Multicenter Evaluation of the Prostate Health Index to Detect Aggressive Prostate Cancer in Biopsy Naïve Men. *J Urol*. 2015;194:65.
73. Catalona WJ, et al. A multicenter study of [-2]pro-prostate specific antigen combined with prostate specific antigen and free prostate specific antigen for prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0 ng/ml prostate specific antigen range. *J Urol*. 2011;185:1650.
74. Loeb S, et al. The prostate health index selectively identifies clinically significant prostate cancer. *J Urol*. 2015;193(4):1163-9.
75. Liu Y, et al. Prostate health index in predicting the results of prostate biopsy for prostate cancer: a meta-analysis. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2014;20(8):723-9.
76. Haese A, Graefen M, Steuber T, et al. Human glandular kallikrein 2 levels in serum for discrimination of pathologically organ-confined from locally-advanced prostate cancer in total PSA-levels below 10 ng/ml. *Prostate*. 2001;49(2):101-9.
77. Auprich M, et al. Contemporary role of prostate cancer antigen 3 in the management of prostate cancer. *Eur Urol*. 2011;60:1045.
78. Wolff JM, Ittel TH, Borchers H, et al. Metastatic workup of patients with prostate cancer employing alkaline phosphatase and skeletal alkaline phosphatase. *Anticancer Res*. 1999;19:2653-5.
79. Lee F, Topp-Pedersen ST, Siders DB, et al. Transrectal ultrasound in the diagnosis and staging of prostate cancer. *Radiology*. 1989;170:609-15.
80. Wang R, et al. Prebiopsy mp-MRI Can Help to Improve the Predictive Performance in Prostate Cancer: A Prospective Study in 1,478 Consecutive Patients. *Clin Cancer Res*. 2017;23:3692.
81. Available at: https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#note_158
82. Song JM, et al. Prostate-specific antigen, digital rectal examination and transrectal ultrasonography: a meta-analysis for this diagnostic triad of prostate cancer in symptomatic Korean men. *Yonsei Med J*. 2005;46(3):414-24.
83. Bryant RJ, Sjoberg DD, Vickers AJ, et al. Predicting high-grade cancer at ten-core prostate biopsy using four kallikrein markers measured in blood in the ProtecT study. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107(7).
84. Митина Л.А., Казакевич В.И., Тренанов С.О. Ультразвуковая онкоурология. М.: Триумф, 2009 [Mitina LA, Kazakevich VI, Stepanov SO. Ultrasound urology oncology. Moscow: Triumph, 2009 (in Russian)].
85. Ellis WJ, Chetner MP, Preston SD, Brawer MK. Diagnosis of prostate carcinoma: the yield of serum prostate specific antigen, digital rectal examination, and transrectal ultrasonography. *J Urol*. 1994;152:1520-5.
86. Patel U, Richards D. The diagnostic value of colour Doppler flow in the peripheral zone of the prostate, with histological correlation. *Br J Urol*. 1994;74(5):590-5.
87. Smeenge M, et al. Role of transrectal ultrasonography (TRUS) in focal therapy of prostate cancer: report from a Consensus Panel. *BJU Int*. 2012;110:942.
88. Bratan F, et al. Influence of imaging and histological factors on prostate cancer detection and localisation on multiparametric MRI: a prospective study. *Eur Radiol*. 2013;23:2019.
89. Le JD, et al. Multifocality and prostate cancer detection by multiparametric magnetic resonance imaging: correlation with whole-mount histopathology. *Eur Urol*. 2015;67:569.
90. Borofsky S, et al. What Are We Missing? False-Negative Cancers at Multiparametric MR Imaging of the Prostate. *Radiology*. 2018;286:186.
91. Zhang L, et al. A meta-analysis of use of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2 (PI-RADS V2) with multiparametric MR imaging for the detection of prostate cancer. *Eur Radiol*. 2017;27(12):5204-14.
92. Smith JA Jr, et al. Transrectal ultrasound versus digital rectal examination for the staging of carcinoma of the prostate: results of a prospective, multi-institutional trial. *J Urol*. 1997;157:902.
93. Mitterberger M, et al. The value of three-dimensional transrectal ultrasonography in staging prostate cancer. *BJU Int*. 2007;100:47.
94. Sauvain JL, et al. Value of power doppler and 3D vascular sonography as a method for diagnosis and staging of prostate cancer. *Eur Urol*. 2003;44:21.
95. Schnell MM, Imai Y, Tomaszewski J, et al. Prostate cancer: local staging with endorectal surface coil MR imaging. *Radiology*. 1991;178:797-802.
96. De Rooij M, et al. Accuracy of Magnetic Resonance Imaging for Local Staging of Prostate Cancer: A Diagnostic Meta-analysis. *Eur Urol*. 2016;70:233.
97. Jager GJ, et al. Local staging of prostate cancer with endorectal MR imaging: correlation with histopathology. *AJR Am J Roentgenol*. 1996;166:845.
98. Mohler JL, Srinivas S, Antonarakis ES, et al. Prostate cancer. In: NCCN Guidelines Version 4. 2019.
99. Harisinghani MG, et al. Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. *N Engl J Med*. 2003;348:2491.
100. Hovels AM, et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clin Radiol*. 2008;63:387.
101. Eifler JB, et al. Pelvic lymph node dissection is associated with symptomatic venous thromboembolism risk during laparoscopic radical prostatectomy. *J Urol*. 2011;185(5):1661-6.
102. Heck MM, et al. Prospective comparison of computed tomography, diffusion-weighted magnetic resonance imaging and [11C]choline positron emission tomography/computed tomography for preoperative lymph node staging in prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41:694.
103. Budiharto T, et al. Prospective evaluation of 11C-choline positron emission tomography/computed tomography and diffusion-weighted magnetic resonance imaging for the nodal staging of prostate cancer with a high risk of lymph node metastases. *Eur Urol*. 2011;60:125.
104. Van Leeuwen PJ, et al. Prospective evaluation of 68Gallium-prostate-specific membrane antigen positron emission tomography/computed tomography for preoperative lymph node staging in prostate cancer. *BJU Int*. 2017;119:209.
105. Briganti A, et al. When to perform bone scan in patients with newly diagnosed prostate cancer: external validation of the currently available guidelines and proposal of a novel risk stratification tool. *Eur Urol*. 2010;57:551.
106. Abuzalouf S, et al. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *J Urol*. 2004;171:2122.
107. Shen G, et al. Comparison of choline-PET/CT, MRI, SPECT, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Skeletal Radiol*. 2014;43(11):1503-13.
108. Shariat SF, et al. Using biopsy to detect prostate cancer. *Rev Urol*. 2008;10:262.
109. Xue J, et al. Comparison between transrectal and transperineal prostate biopsy for detection of prostate cancer: a meta-analysis and trial sequential analysis. *Oncotarget*. 2017;8:23322.
110. Moldovan P, et al. Accuracy of Elastic Fusion of Prostate Magnetic Resonance and Transrectal Ultrasound Images under Routine Conditions: A Prospective Multi-Operator Study. *PLoS One*. 2016;11:e0169120.
111. Eichler K, et al. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J Urol*. 2006;175:1605.
112. Pelzer AE, et al. Are transition zone biopsies still necessary to improve prostate cancer detection? Results from the tyrol screening project. *Eur Urol*. 2005;48:916.
113. Davis M, Sofer M, Kim SS, Soloway MS. The procedure of transrectalultrasound guided biopsy of the prostate: a survey of patient preparation and biopsy technique. *J Urol*. 2002;167(2Pt.1):566-70.
114. Roberts MJ, et al. Prostate Biopsy-related Infection: A Systematic Review of Risk Factors, Prevention Strategies, and Management Approaches. *Urology*. 2017;104:11.
115. Aron M, Rajeev TP, Gupta NP. Antibiotic prophylaxis for transrectal needle biopsy of the prostate: A randomized controlled study. *BJU Int*. 2008;85(6):682-5.
116. Grabe M, Bartoletti R, Bjerklund-Johansen TE, et al. Guidelines on urological infections. *Eur Assoc Urol*. 2015;p.50-8.

117. Wolf JS Jr, Bennett CJ, Dmochowski RR, et al. Best practice policy statement on urologic surgery antimicrobial prophylaxis. *Am Urol Assoc.* 2014;p.1-45.
118. Yasuda M, Nakane K, Yamada Y, et al. Clinical effectiveness and safety of tazobactam/piperacillin 4.5 g for the prevention of febrile infectious complication after prostate biopsy. *J Infect Chemother.* 2014;20:631-4.
119. Pedjonovic L, et al. Zero hospital admissions for infection after 577 transperineal prostate biopsies using single-dose cephazolin prophylaxis. *World J Urol.* 2017;35:1199.
120. Aron M, Rajeev TP, Gupta NP. Antibiotic prophylaxis for transrectal needle biopsy of the prostate: a randomized controlled study. *BJU Int.* 2000;85:682-5.
121. Knobloch R, et al. Bilateral fine-needle administered local anaesthetic nerve block for pain control during TRUS-guided multi-core prostate biopsy: a prospective randomised trial. *Eur Urol.* 2002;41:508.
122. Alavi AS, Soloway MS, Vaidya A, et al. Local anesthesia for ultrasound guided prostate biopsy: A prospective randomized trial comparing 2 methods. *J Urol.* 2001;166(4):1343-5.
123. Keetch DW, Catalona WJ, Smith DS. Serial prostatic biopsies in men with persistently elevated serum prostate specific antigen values. *J Urol.* 1994;151(6):1571-4.
124. Richie JP, et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology.* 1993;42:365.
125. Carvalho GF, et al. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng/ml or less. *J Urol.* 1999;161:835.
126. Ericson KJ, et al. Prostate cancer detection following diagnosis of atypical small acinar proliferation. *Can J Urol.* 2017;24:8714.
127. Epstein JI, et al. Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care. *J Urol.* 2006;175:820.
128. Meriminen JL, et al. Multifocal high grade prostatic intraepithelial neoplasia is a significant risk factor for prostatic adenocarcinoma. *J Urol.* 2009;182:485.
129. Kronz JD, et al. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia with adjacent small atypical glands on prostate biopsy. *Hum Pathol.* 2001;32:389.
130. Guo CC, et al. Intraductal carcinoma of the prostate on needle biopsy: Histologic features and clinical significance. *Mod Pathol.* 2006;19:1528.
131. Walz J, et al. High incidence of prostate cancer detected by saturation biopsy after previous negative biopsy series. *Eur Urol.* 2006;50:498.
132. Moran BJ, et al. Re-biopsy of the prostate using a stereotactic transperineal technique. *J Urol.* 2006;176:1376.
133. Cornud F, et al. Precision Matters in MR Imaging-targeted Prostate Biopsies: Evidence from a Prospective Study of Cognitive and Elastic Fusion Registration Transrectal Biopsies. *Radiology.* 2018;287:534.
134. Hegarty J, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;11.
135. Linzer DG, et al. Seminal vesicle biopsy: accuracy and implications for staging of prostate cancer. *Urology.* 1996;48:757.
136. Zigeuner R, et al. Detection of prostate cancer by TURP or open surgery in patients with previously negative transrectal prostate biopsies. *Urology.* 2003;62:883.
137. Link RE, Morton RA. Indications for pelvic lymphadenectomy in prostate cancer. *Urol Clin North Am.* 2001;28(3):491-8.
138. Fossati N, et al. The Benefits and Harms of Different Extents of Lymph Node Dissection During Radical Prostatectomy for Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol.* 2017;72:84.
139. Mattei A, et al. The template of the primary lymphatic landing sites of the prostate should be revisited: results of a multimodality mapping study. *Eur Urol.* 2008;53:118.
140. Studer UE, et al. Using PSA to guide timing of androgen deprivation in patients with T0-4 N0-2 M0 prostate cancer not suitable for local curative treatment (EORTC 30891). *Eur Urol.* 2008;53:941.
141. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Prostate cancer v.2.2020. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf
142. De Bono, et al. Central, prospective detection of homologous recombination repair gene mutations (HRRM) in tumor tissue from > 4000 men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) screened for the PROfound study. *Ann Oncol.* 2019;30:v328-v329.
143. Chodak GW, Thisted RA, Gerber GS. Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. *N Engl J Med.* 1994;330:242-8.
144. Lu-Yao GL, et al. Outcomes of localized prostate cancer following conservative management. *JAMA.* 2009;302:1202.
145. Albertsen PC, Hanley JA, Gleason DF, Barry MJ. Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. *JAMA.* 1998;280:975-80.
146. Wit TJ, et al. Follow-up of Prostatectomy versus Observation for Early Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2017;377:132.
147. Lundgren R, Nordle O, Josefsson K. Immediate estrogen or estramustinephosphate therapy versus deferred endocrine treatment in nonmetastatic prostate cancer: A randomized multicenter study with 15 years of follow-up. The South Sweden Prostate Cancer Study Group. *J Urol.* 1995;153:1580-6.
148. Boustead G, Edwards SJ. Systematic review of early vs deferred hormonal treatment of locally advanced prostate cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BJU Int.* 2007;99(6):1383-9.
149. Bruinsma SM, et al. Expert consensus document: Semantics in active surveillance for men with localized prostate cancer – results of a modified Delphi consensus procedure. *Nat Rev Urol.* 2017;14:312.
150. Jayadevappa R, et al. Comparative effectiveness of prostate cancer treatments for patient-centered outcomes: A systematic review and meta-analysis (PRISMA Compliant). *Medicine.* 2017;96:18.
151. Mahran A, et al. Younger Men With Prostate Cancer Have Lower Risk of Upgrading While on Active Surveillance: A Meta-analysis and Systematic Review of the Literature. *Urology.* 2018;121:11-8.
152. Simpkin AJ, et al. Systematic review and meta-analysis of factors determining change to radical treatment in active surveillance for localized prostate cancer. *Eur Urol.* 2015;67(6):993-1005.
153. Tosioan JJ, et al. Intermediate and Longer-Term Outcomes From a Prospective Active-Surveillance Program for Favorable-Risk Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33:3379.
154. Albertsen PC. Observational studies and the natural history of screen-detected prostate cancer. *Curr Opin Urol.* 2015;25:232.
155. Bill-Axelsson A, et al. Radical Prostatectomy or Watchful Waiting in Prostate Cancer – 29-Year Follow-up. *N Engl J Med.* 2018;379:2319.
156. Wit TJ, et al. Follow-up of Prostatectomy versus Observation for Early Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2017;377:132.
157. Hamdy FC, et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375:1415.
158. Yaxley JW, et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: early outcomes from a randomised controlled phase 3 study. *Lancet.* 2016;388:1057.
159. Coughlin GD, et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: 24-month outcomes from a randomised controlled study. *Lancet Oncol.* 2018;19:1051.
160. Adolfsson J, et al. The 20-Year outcome in patients with well- or moderately differentiated clinically localized prostate cancer diagnosed in the pre-PSA era: the prognostic value of tumour ploidy and comorbidity. *Eur Urol.* 2007;52:1028.
161. Jonsson E, et al. Adenocarcinoma of the prostate in Iceland: a population-based study of stage, Gleason grade, treatment and long-term survival in males diagnosed between 1983 and 1987. *Scand J Urol Nephrol.* 2006;40:265.
162. Lu-Yao GL, et al. Outcomes of localized prostate cancer following conservative management. *JAMA.* 2009;302:1202.
163. Albertsen PC, et al. Statistical considerations when assessing outcomes following treatment for prostate cancer. *J Urol.* 1999;162:439.
164. Iversen P, et al. Bicalutamide (150 mg) versus placebo as immediate therapy alone or as adjuvant to therapy with curative intent for early nonmetastatic prostate cancer: 5.3-year median followup from the Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 6. *J Urol.* 2004;172(5 Pt 1):1871-6.
165. Briganti A, et al. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. *Eur Urol.* 2012;61:480.
166. Gandaglia G, et al. Development and Internal Validation of a Novel Model to Identify the Candidates for Extended Pelvic Lymph Node Dissection in Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2017;72:632.
167. Cimino S, et al. Comparison between Briganti, Partin and MSKCC tools in predicting positive lymph nodes in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Urol.* 2017;51:345.
168. Roach M. 3rd et al. Predicting the risk of lymph node involvement using the pre-treatment prostate specific antigen and Gleason score in men with clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1994;28:33.
169. Dell'Oglio P, et al. External validation of the European association of urology recommendations for pelvic lymph node dissection in patients treated with robot-assisted radical prostatectomy. *J Endourol.* 2014;28:416.
170. Hinev AI, et al. Validation of nomograms predicting lymph node involvement in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection. *Urol Int.* 2014;92(3):300-5.
171. Wit EMK, et al. Sentinel Node Procedure in Prostate Cancer: A Systematic Review to Assess Diagnostic Accuracy. *Eur Urol.* 2017;71:596.
172. Van der Poel HG, et al. Sentinel node biopsy for prostate cancer: report from a consensus panel meeting. *BJU Int.* 2017;120(2):204-11.
173. Bader P, et al. Is a limited lymph node dissection an adequate staging procedure for prostate cancer? *J Urol.* 2002;168:514.
174. Passoni NM, et al. Prognosis of patients with pelvic lymph node (LN) metastasis after radical prostatectomy: value of extranodal extension and size of the largest LN metastasis. *BJU Int.* 2014;114:503.
175. Steuber T, et al. Validation of a nomogram for prediction of side specific extracapsular extension at radical prostatectomy. *J Urol.* 2006;175:939.
176. Zorn KC, et al. External validation of a nomogram for prediction of side-specific extracapsular extension at robotic radical prostatectomy. *J Endourol.* 2007;21:1345.
177. Rud E, et al. Does preoperative magnetic resonance imaging reduce the rate of positive surgical margins at radical prostatectomy in a randomised clinical trial? *Eur Urol.* 2015;68:487.
178. Engel J, et al. Survival benefit of radical prostatectomy in lymph node-positive patients with prostate cancer. *Eur Urol.* 2010;57:754.
179. Kumar S, et al. Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;CD006019.
180. Shelley MD, et al. A systematic review and meta-analysis of randomised trials of neo-adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate carcinoma. *Cancer Treat Rev.* 2009;35(1):9-17.
181. Ramsay C, et al. Systematic review and economic modelling of the relative clinical benefit and cost-effectiveness of laparoscopic surgery and robotic surgery for removal of the prostate in men with localised prostate cancer. *Health Technol Assess.* 2012;16:1.
182. Burkhard FC, et al. The role of lymphadenectomy in prostate cancer. *Nat Clin Pract Urol.* 2005;2:336.
183. Davis JW, et al. Robot-assisted extended pelvic lymph node dissection (PLND) at the time of radical prostatectomy (RP): a video-based illustration of technique, results, and unmet patient selection needs. *BJU Int.* 2011;108:993.
184. Briganti A, et al. Complications and other surgical outcomes associated with extended pelvic lymphadenectomy in men with localized prostate cancer. *Eur Urol.* 2006;50:1006.
185. Philippou Y, et al. Comparative Oncologic and Toxicity Outcomes of Salvage Radical Prostatectomy Versus Nonsurgical Therapies for Radioresistant Prostate Cancer: A Meta-Regression Analysis. *Eur Urol Focus.* 2016;2:158.
186. Chade DC, et al. Cancer control and functional outcomes of salvage radical prostatectomy for radiation-recurrent prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol.* 2012;61:961.
187. Michalski J, Pisansky TM, Lawton CA, et al. Prostate cancer. Eds. Gunderson LL, et al. Clinical radiation oncology. Third ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012; p. 1037-97.
188. Nilsson S, Norlén BJ, Widmark A. A systematic overview of radiation therapy effects in prostate cancer. *Acta Oncologica.* 2004;43(4):316-81.
189. Morris DE, Enami B, Mauch PM, et al. Evidence-based review of three-dimensional conformal radiotherapy for localized prostate cancer: An ASTRO outcomes initiative. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;62(1):3-19. DOI:10.1016/j.ijrobp.2004.07.666
190. Perez CA. Prostate. In: Principles and Practice of Radiation Oncology (3rd ed.). CA Perez, LW Brady (eds.). Lippincott, Philadelphia, 1998; p. 1583-694.
191. D'Amico AV, Whittington R, Malkovic SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA.* 1998;280:969-74.
192. Perez & Brady's. Principles and Practice of Radiation Oncology (seventh edition). Eds. EC Halperin, DE Wazer, CA Perez, LW Brady. Wolters Kluwer, Philadelphia, 2019; p. 1560-622.
193. Beckendorf V, Gueirf S, Le Prisé E, et al. 70 Gy versus 80 Gy in localized prostate cancer: 5-year results of GETUG 06 randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;80(4):1056-63.
194. Deamaley DP, Jovic G, Syndikus I, et al. Escalated-dose versus control-dose conformal radiotherapy for prostate cancer: long-term results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(4):464-73.
195. Heemsbergen WD, Al-Mangani A, Slot A, et al. Long-term results of the Dutch randomized prostate cancer trial: impact of dose-escalation on local, biochemical, clinical failure, and survival. *Radiation Oncol.* 2014;11(1):104-9.
196. Kuban DA, Tucker SL, Dong L, et al. Long-term results of the M.D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;70(1):67-74.
197. Kalbasi A, Li J, Berman AT, et al. Dose-escalated irradiation and overall survival in men with nonmetastatic prostate cancer. *JAMA Oncol.* 2015;1(7):897-906.
198. Michalski JM, Moughan J, Purdy J. A randomized trial of 79.2 Gy versus 70.2 Gy radiation therapy (RT) for localized prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33(Suppl.7, abstr.4).
199. Yu T, et al. The effectiveness of intensity modulated radiation therapy versus three-dimensional radiation therapy in prostate cancer: A meta-analysis of the literatures. *PLoS One.* 2016;11:e0154499.
200. Хмельевский Е.В. Рак предстательной железы. В кн.: Стандарты лучевой терапии. Под ред. А.Д. Каприн, А.А. Костина, Е.В. Хмельевского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019; с. 191-201 [Khmelevskiy E.V. Rak predstatel'noi zhelezy. In: Standarty luchevoi terapii. Ed. AD Kaprin, AA Kostin, E.V. Khmelevskiy. Moscow: GEOTAR-Media, 2019; p. 191-201 (in Russian)].
201. Lawton CA, Michalski J, El-Naqa I, et al. RTOG GU Radiation oncology specialists reach consensus on pelvic lymph node volumes for high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;74(2):383-7.
202. Harris V, Staffurs J, Esmail A, et al. Consensus Guidelines and Contouring Atlas for pelvis node delineation in prostate and pelvis node Intensity Modulated Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;92:874-83.
203. Marks LB, Ten Haken RK, Martel MK. Guest editors' introduction to QUANTEC: a users guide. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(3 Suppl.):S1-2.
204. Количественный анализ повреждений здоровых органов и тканей при проведении лучевой терапии злокачественных новообразований (проект QUANTEC). Обзор толерантности нормальных тканей. Пер. с англ. Под общ. ред. С.М. Ткачева. М.: АМФР, 2015 [Quantitative analysis of damage to healthy organs and tissues during radiation therapy of malignant neoplasms (QUANTEC project). Review of the tolerance of normal tissues. Trans. from English, Ed. S. Tkachev. Moscow: AMFR, 2015 (in Russian)].
205. Gay HA, Barthold HJ, O'Meara E, et al. Pelvic normal tissue contouring guidelines for radiation therapy: a Radiation Therapy Oncology Group consensus panel atlas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83(3):e353-362.
206. Cox JD, Stetz JA, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;31(5):1341-6.
207. Pollack A, Walker G, Horwitz EM, et al. Randomized trial of hypofractionated external-beam radiotherapy for prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31(31):3860-8.
208. Arcangeli S, Strigari L, Gomellini S, et al. Updated results and patterns of failure in a randomized hypofractionation trial for high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;84(5):1172-8.
209. Incrocci L, Wortel RC, Alemayehu WG, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with localised prostate cancer (HYPRO): final efficacy results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(8):1061-9.

210. Dearnaley D, Syndikus I, Mossop H, et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(8):1047-60.
211. Lee WR, Dignam JJ, Amin MB, et al. Randomized Phase III Noninferiority Study Comparing Two Radiotherapy Fractionation Schedules in Patients With Low-Risk Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34(20):2325-32.
212. Seider MJ, et al. Randomized phase III trial to evaluate radiopharmaceuticals and zoledronic acid in the palliation of osteoblastic metastases from lung, breast, and prostate cancer: report of the NRG Oncology RTOG 0517 trial. *Ann Nucl Med.* 2018;32(8):553-60. DOI:10.1007/s12149-018-1278-4
213. Rutter CE, Yu JB, Wilson LD, Park HS. Assessment of national practice for palliative radiation therapy for bone metastases suggests marked underutilization of single-fraction regimens in the United States. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;91(3):548-55.
214. Boyer MJ, Salama JK, Lee WR. Palliative radiotherapy for prostate cancer. *Oncology (Williston Park).* 2014;28(4):306-12.
215. Merrick G, Butler W, Lief J, Dorsey A. Temporal resolution of urinary morbidity following prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;47:121-8.
216. Wallner K, Lee H, Wasserman S, Dattoli M. Low risk of urinary incontinence following prostate brachytherapy in patients with a prior transurethral prostate resection. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;37(3):565-9.
217. Hughes S, Wallner K, Merrick G, et al. Preexisting histologic evidence of prostatitis is unrelated to postimplant urinary morbidity. *Int J Cancer.* 2001;96(Suppl.):79-82.
218. Новиков С.Н., Ощепков В.Н., Канев С.В. и др. Рекомендации по лечению рака предстательной железы с помощью высококомплотной внутритканевой лучевой терапии (брахитерапии). Экспертное совещание, 17 ноября 2016, Москва. *Экспериментальная и клиническая урология.* 2017;3:10-23 [Novikov SN, Oshchepkov VN, Kanev SV, et al. Rekomendatsii po lecheniiu raka predstatel'noi zhelezy s pomoshchiu vysokomoshchnostnoi vnutritkanevoi luchевой terapii (brakhiterapii). Ekspertnoe soveshchaniye, 17 noiabria 2016, Moskva. *Ekspperimental'nai i klinicheskaia urologia.* 2017;3:10-23 (in Russian)].
219. Grann A, Wallner K. Prostate brachytherapy in patients with inflammatory bowel disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;40(1):135-8.
220. Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, et al. Permanent interstitial brachytherapy in younger patients with clinically organ-confined prostate cancer. *Urology.* 2004;64(4):754-9.
221. Implementation of High Dose Rate Brachytherapy in Limited Resource Settings. IAEA, 2015.
222. Kollmeier MA, McBride S, Taggar A, et al. Salvage brachytherapy for recurrent prostate cancer after definitive radiation therapy: A comparison of low-dose-rate and high-dose-rate brachytherapy and the importance of prostate-specific antigen doubling time. *Brachytherapy.* 2017;16(6):1091-8. DOI:10.1016/j.brachy.2017.07.013
223. Comford P, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2017;71(4):630-42. DOI:10.1016/j.eururo.2016.08.002
224. James ND, et al. Survival with Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer in the "Docetaxel Era": Data from 917 Patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial (MRC PR08, CRUK/06/019). *Eur Urol.* 2015;67:1028.
225. Glass TR, et al. Metastatic carcinoma of the prostate: identifying prognostic groups using recursive partitioning. *J Urol.* 2003;169:164.
226. Gravis G, et al. Prognostic Factors for Survival in Noncastrate Metastatic Prostate Cancer: Validation of the Glass Model and Development of a Novel Simplified Prognostic Model. *Eur Urol.* 2015;68:196.
227. Gravis G, et al. Androgen Deprivation Therapy (ADT) Plus Docetaxel Versus ADT Alone in Metastatic Non castrate Prostate Cancer: Impact of Metastatic Burden and Long-term Survival Analysis of the Randomized Phase 3 GETUG-AFU15 Trial. *Eur Urol.* 2016;70:256.
228. Sweeney CJ, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373:737.
229. Hussain M, et al. Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). *J Clin Oncol.* 2006;24:3984.
230. Pagliaro L, et al. Contemporary role of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Eur Urol.* 2012;61:11.
231. Seidenfeld J, et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2000;132(7):566-77.
232. Kunath F, et al. Non-steroidal antiandrogen monotherapy compared with luteinising hormone-releasing hormone agonists or surgical castration monotherapy for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;6:CD009266.
233. Albertsen PC, et al. Cardiovascular morbidity associated with gonadotropin releasing hormone agonists and an antagonist. *Eur Urol.* 2014;65(3):565-73.
234. Margel D, et al. Cardiovascular Morbidity in a Randomized Trial Comparing GnRH Agonist and GnRH Antagonist among Patients with Advanced Prostate Cancer and Preexisting Cardiovascular Disease. *J Urol.* 2019;202(6):1199-208. DOI:10.1097/JU.0000000000000384
235. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02663908. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02663908?term=NCT02663908&draw=2&rank=1>
236. Schroder FH, et al. Changes in alkaline phosphatase levels in patients with prostate cancer receiving degarelix or leuprolide: results from a 12-month, comparative, phase II study. *BJU Int.* 2010;106(2):182-7.
237. Hosseini SA, et al. Degarelix for the treatment of advanced prostate cancer compared with GnRh-Agonists: a systematic review and meta-analysis. *Med J Islam Republic Iran.* 2016;30:317.
238. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet.* 2000;355:1491.
239. Schmitt B, et al. Maximal androgen blockade for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;CD001526.
240. Akaza H, et al. Combined androgen blockade with bicalutamide for advanced prostate cancer: long-term follow-up of a phase 3, double-blind, randomized study for survival. *Cancer.* 2009;115:3437.
241. Ryzdzewska LHM, et al. Adding abiraterone to androgen deprivation therapy in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2017;84:88-101.
242. Niraula S, et al. Treatment of prostate cancer with intermittent versus continuous androgen deprivation: a systematic review of randomized trials. *J Clin Oncol.* 2013;31:2029.
243. Sciarra A, et al. A novel therapeutic option for castration-resistant prostate cancer: after or before chemotherapy? *Eur Urol.* 2014;65:905.
244. Botrel TE, et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation for locally advanced, recurrent or metastatic prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Urol.* 2014;14:9.
245. Brungs D, et al. Intermittent androgen deprivation is a rational standard-of-care treatment for all stages of progressive prostate cancer: results from a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2014;17:105.
246. Magnan S, et al. Intermittent vs Continuous Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2015;1:1261.
247. Hussain M, et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. *N Engl J Med.* 2013;368:1314.
248. Hussain M, et al. Evaluating Intermittent Androgen-Deprivation Therapy Phase III Clinical Trials: The Devil Is in the Details. *J Clin Oncol.* 2016;34:280.
249. Verhaagen PC, et al. Intermittent versus continuous cyproterone acetate in bone metastatic prostate cancer: results of a randomized trial. *World J Urol.* 2014;32:1287.
250. Calais da Silva F, et al. Locally advanced and metastatic prostate cancer treated with intermittent androgen monotherapy or maximal androgen blockade: results from a randomised phase 3 study by the South European Urological Group. *Eur Urol.* 2014;66:232.
251. Abrahamsson P.A. Potential benefits of intermittent androgen suppression therapy in the treatment of prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol.* 2010;57:49.
252. Harshman LC, et al. Seven-Month Prostate-Specific Antigen Is Prognostic in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer Treated With Androgen Deprivation With or Without Docetaxel. *J Clin Oncol.* 2018;36:376.
253. Nair B, et al. Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;CD003506.
254. Eisenberger MA, et al. Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 1998;339:1036.
255. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet.* 2000;355:1491.
256. Schmitt B, et al. Maximal androgen blockade for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;CD001526.
257. Akaza H, et al. Combined androgen blockade with bicalutamide for advanced prostate cancer: long-term follow-up of a phase 3, double-blind, randomized study for survival. *Cancer.* 2009;115:3437.
258. James ND, et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med.* 2017;377:338.
259. Fizazi K, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2017;377:352.
260. James ND, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387:1163.
261. Gravis G, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14:149.
262. Smith TJ, et al. Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2015;33:1399.
263. Sydes MR, et al. Adding abiraterone or docetaxel to long-term hormone therapy for prostate cancer: directly randomised data from the STAMPEDE multi-arm, multi-stage platform protocol. *Ann Oncol.* 2018;29:1235.
264. Wallis CJD, et al. Comparison of Abiraterone Acetate and Docetaxel with Androgen Deprivation Therapy in High-risk and Metastatic Hormone-naïve Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Eur Urol.* 2018;73:834.
265. Sun G, et al. What kind of patients with castration-naïve prostate cancer can benefit from upfront docetaxel and abiraterone: A systematic review and a network meta-analysis. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations.* Elsevier. 2018;36(12):505-17.
266. Chi KN, et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381:13-24.
267. Armstrong AJ, et al. Phase 3 study of androgen deprivation therapy (ADT) with enzalutamide (ENZA) or placebo (PBO) in metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC): The ARCHES trial. *J Clin Oncol.* 2019;37(7):687.
268. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(2):121-31. DOI:10.1056/NEJMoa1903835
269. Boeve LMS, et al. Effect on Survival of Androgen Deprivation Therapy Alone Compared to Androgen Deprivation Therapy Combined with Concurrent Radiation Therapy to the Prostate in Patients with Primary Bone Metastatic Prostate Cancer in a Prospective Randomised Clinical Trial: Data from the HORRAD Trial. *Eur Urol.* 2018;S0302:30658.
270. Ost P, et al. Surveillance or Metastasis-Directed Therapy for Oligometastatic Prostate Cancer Recurrence: A Prospective, Randomized, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol.* 2018;36:446.
271. Ost P, et al. Metastasis-directed therapy of regional and distant recurrences after curative treatment of prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol.* 2015;67:852.
272. Cralic S, et al. Early diagnosis and treatment is crucial for neurological recovery after surgery for metastatic spinal cord compression in prostate cancer. *Acta Oncol.* 2013;52(4):809-15. DOI:10.3109/0284186X.2012.705437
273. Boeve LMS, et al. Effect on Survival of Androgen Deprivation Therapy Alone Compared to Androgen Deprivation Therapy Combined with Concurrent Radiation Therapy to the Prostate in Patients with Primary Bone Metastatic Prostate Cancer in a Prospective Randomised Clinical Trial: Data from the HORRAD Trial. *Eur Urol.* 2019;75(3):410-8. DOI:10.1016/j.eururo.2018.09.008
274. Heidenreich A, Fossati N, Pfister D, et al. Cyto-reductive Radical Prostatectomy in Men with Prostate Cancer and Skeletal Metastases. *Eur Urol Oncol.* 2018;1(1):46-53. DOI:10.1016/j.euo.2018.03.002
275. Eisenhauer EA, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009;45:228.
276. Smith MR, et al. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23:2918.
277. Smith MR, et al. Disease and host characteristics as predictors of time to first bone metastasis and death in men with progressive castration-resistant nonmetastatic prostate cancer. *Cancer.* 2011;117:2077.
278. Hussain M, et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378:2465.
279. Smith MR, et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378:1408.
280. Mateo J, et al. Managing Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2019;75(2):285-93. DOI:10.1016/j.eururo.2018.07.035
281. Hussain M, et al. Effects of continued androgen-deprivation therapy and other prognostic factors on response and survival in phase II chemotherapy trials for hormone-refractory prostate cancer: a Southwest Oncology Group report. *J Clin Oncol.* 1994;12:1868.
282. Taylor CD, et al. Importance of continued testicular suppression in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol.* 1993;11:2167.
283. Ryan CJ, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med.* 2013;368:138.
284. Ryan CJ, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015;16:152.
285. Roviello G, et al. Targeting the androgenic pathway in elderly patients with castration-resistant prostate cancer: A meta-analysis of randomized trials. *Medicine (Baltimore).* 2016;95:e4636.
286. Shore ND, et al. Efficacy and safety of enzalutamide versus bicalutamide for patients with metastatic prostate cancer (TERRAIN): a randomised, double-blind, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2016;17:153.
287. Beer TM, et al. Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Extended Analysis of the Phase 3 PREVAIL Study. *Eur Urol.* 2017;71:151.
288. Beer TM, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med.* 2014;371:424.
289. Graff JN, et al. Efficacy and safety of enzalutamide in patients 75 years or older with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer: results from PREVAIL. *Ann Oncol.* 2016;27:286.
290. Evans CP, et al. The PREVAIL Study: Primary Outcomes by Site and Extent of Baseline Disease for Enzalutamide-treated Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2016;70:675.
291. Tannock IF, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med.* 2004;351:1502.
292. Kellomaki-Lehtinen PL, et al. 2-Weekly versus 3-weekly docetaxel to treat castration-resistant advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14:117.
293. Scher HI, et al. Trial Design and Objectives for Castration-Resistant Prostate Cancer: Updated Recommendations From the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. *J Clin Oncol.* 2016;34:1402.
294. Armstrong AJ, et al. Prediction of survival following first-line chemotherapy in men with castration-resistant metastatic prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2010;16:203.
295. Italiano A, et al. Docetaxel-based chemotherapy in elderly patients (age 75 and older) with castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol.* 2009;55:1368.

296. Horgan AM, et al. Tolerability and efficacy of docetaxel in older men with metastatic castrate-resistant prostate cancer (mCRPC) in the TAX 327 trial. *J Geriatr Oncol*. 2014;5:119.
297. De Bono JS, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010;376:1147.
298. Scher HI, et al. Clinical trials in relapsed prostate cancer: defining the target. *J Natl Cancer Inst*. 1996;88:1623.
299. Sartor A, et al. Cabazitaxel vs docetaxel in chemotherapy-naïve (CN) patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): A three-arm phase III study (FIRSTANA). *J Clin Oncol*. 2016;34:Abstract5006.
300. Eisenberger M, et al. Phase III Study Comparing a Reduced Dose of Cabazitaxel (20 mg/m²) and the Currently Approved Dose (25 mg/m²) in Postdocetaxel Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer-PROSELICA. *J Clin Oncol*. 2017;35:3198.
301. Resnick MJ, et al. Prostate cancer survivorship care guideline: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline endorsement. *J Clin Oncol*. 2015;33:1078.
302. Parker C, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013;369:213.
303. Hoskin P, et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial. *Lancet Oncol*. 2014;15:1397.
304. Saad F, Carles J, Gillissen S, et al. Radium-223 and concomitant therapies in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: an international, early access, open-label, single-arm phase 3b trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(9):1306-16. DOI:10.1016/S1470-2045(16)30173-5
305. Smith MR, et al. ERA 223: A phase 3 trial of radium-223 (Ra-223) in combination with abiraterone acetate and prednisone/prednisolone for the treatment of asymptomatic or mildly symptomatic chemotherapy-naïve patients with mCRPC. ESMO Congress Oct 19-23, 2018, Munich, Germany; 2018.
306. De Bono JS, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2011;364:1995.
307. Fizazi K, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2012;13:983.
308. Scher HI, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med*. 2012;367:1187.
309. De Bono JS, et al. Subsequent Chemotherapy and Treatment Patterns After Abiraterone Acetate in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Post Hoc Analysis of COU-AA-302. *Eur Urol*. 2017;71:656.
310. Badrising S, et al. Clinical activity and tolerability of enzalutamide (MDV3100) in patients with metastatic, castration-resistant prostate cancer who progress after docetaxel and abiraterone treatment. *Cancer*. 2014;120:968.
311. Zhang T, et al. Enzalutamide versus abiraterone acetate for the treatment of men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16:473.
312. Antonarakis ES, et al. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. *N Engl J Med*. 2014;371:1028.
313. Attard G, et al. Abiraterone Alone or in Combination With Enzalutamide in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer With Rising Prostate-Specific Antigen During Enzalutamide Treatment. *J Clin Oncol*. 2018;36:2639.
314. De Bono J, et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2017;376:1147-2. DOI:10.1056/NEJMoa1711440
315. LYNPARZA (olaparib) US prescribing information. Wilmington, DE: AstraZeneca Pharmaceuticals LP; 2020.
316. De Bono J, et al. PROfound: Efficacy of olaparib (ola) by prior taxane use in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) and homologous recombination repair (HRR) gene alterations. Presented at ASCO GU 2020 13th–15th February, San Francisco, CA. Poster F14.
317. Rexer H, et al. Phase II study of pembrolizumab (MK-3475) in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (KEYNOTE-199)-study AP 93/16 of the AÜO. *Urologe A*. 2017;56(11):1471-2. DOI:10.1007/s00120-017-0519-9
318. Gillissen S, et al. Management of patients with advanced prostate cancer: recommendations of the St Gallen Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) 2015. *Ann Oncol*. 2015;26:1589.
319. Aggarwal R, et al. Heterogeneous Flare in Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography Tracer Uptake with Initiation of Androgen Pathway Blockade in Metastatic Prostate Cancer. *Eur Urol Oncol*. 2018;1:78.
320. Payne H, et al. Prostate-specific antigen: an evolving role in diagnosis, monitoring, and treatment evaluation in prostate cancer. *Urol Oncol*. 2011;29:593.
321. Pezaro C, et al. Visceral disease in castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*. 2014;65:270.
322. Ohlmann C, et al. Second-line chemotherapy with docetaxel for prostate-specific antigen relapse in men with hormone refractory prostate cancer previously treated with docetaxel based chemotherapy. *Eur Urol*. 2006;5:abstract #289.
323. Gillissen S, et al. Management of Patients with Advanced Prostate Cancer: The Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference APCCC 2017. *Eur Urol*. 2018;73:178.
324. Esper PS, et al. Supportive care in the patient with hormone refractory prostate cancer. *Semin Urol Oncol*. 1997;15:56.
325. Белозерова М.С., Кочетова Т.Ю., Крылов В.В. Практические рекомендации по радионуклидной терапии при метастазах в кости. *Злокачественные опухоли*. 2015;4(Спецвып.):448-54 [Belozerova MS, Kochetova TU, Krylov VV. Prakticheskie rekomendatsii po radiionuklidnoi terapii pri metastazakh v kosti. *Zlokachestvennyye opukholi*. 2015;4(Spetsvyep.):448-54 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5075-2015-45-448-454
326. Handkiewicz-Junak D, Poeppel TD, Bodei L, et al. EANM Guidelines for Radionuclide Therapy of Bone Metastases With Beta-Emitting Radionuclides. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(5):846-59. DOI:10.1007/s00259-018-3947-x
327. Крылов В.В., Кочетова Т.Ю., Воловнев Л.В. Радионуклидная терапия при метастазах в кости: новые возможности. Вопросы онкологии. 2015;61(1):14-9 [Krylov VV, Kochetova TU, Voloznev LV. Radiionuklidnaia terapiia pri metastazakh v kosti: novyye vozmozhnosti. *Voprosy onkologii*. 2015;61(1):14-9 (in Russian)].
328. Крылов В.В., Кочетова Т.Ю., Белозерова М.С., Воловнев Л.В. Особенности применения различных радиофармпрепаратов при метастазах в кости. *Паллиативная медицина и реабилитация*. 2015;4:26-33 [Krylov VV, Kochetova TU, Belozerova MS, Voloznev LV. Osobennosti primeneniia razlichnykh radiofarmpreparatov pri metastazakh v kosti. *Palliativnaia meditsina i reabilitatsia*. 2015;4:26-33 (in Russian)].
329. Pagliaro V, et al. Contemporary role of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Eur Urol*. 2012;61:11.
330. Крылов В.В., Дроздовский Б.Я., Карякин О.Б., и др. Радионуклидная терапия с амарием, ¹⁵³Sr оксиформом у больных раком предстательной железы с метастазами в кости. *Онкоурология*. 2007;1:53-8 [Krylov VV, Drozdovskii BA, Kariakin OB, et al. Radiionuklidnaia terapiia samariem, ¹⁵³Sr oksabiforom u bolnykh rakom predstatel'noi zhelezy s metastazami v kosti. *Onkourologiya*. 2007;1:53-8 (in Russian)].
331. Dy SM, et al. Evidence-based standards for cancer pain management. *J Clin Oncol*. 2008;26:3879.
332. Hartsell WF, et al. Randomized trial of short- versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:798.
333. Hoskin P, et al. A Multicenter Randomized Trial of Ibandronate Compared With Single-Dose Radiotherapy for Localized Metastatic Bone Pain in Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107.
334. Frankel BM, et al. Percutaneous vertebral augmentation: an elevation in adjacent-level fracture risk in kyphoplasty as compared with vertebroplasty. *Spine J*. 2007;17:575.
335. Dutka J, et al. Time of survival and quality of life of the patients operatively treated due to pathological fractures due to bone metastases. *Ortop Traumatol Rehabil*. 2003;5:276.
336. Frankel BM, et al. Segmental polymethylmethacrylate-augmented pedicle screw fixation in patients with bone softening caused by osteoporosis and metastatic tumor involvement: a clinical evaluation. *Neurosurgery*. 2007;61:531.
337. Marco RA, et al. Functional and oncological outcome of acetabular reconstruction for the treatment of metastatic disease. *J Bone Joint Surg Am*. 2000;82:642.
338. Saad F, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94:1458.
339. Fizazi K, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet*. 2011;377:813.
340. Smith MR. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med*. 2009;361:745-55.
341. Smith MR, et al. Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012;379:39.
342. Stopeck AT, et al. Safety of long-term denosumab therapy: results from the open label extension phase of two phase 3 studies in patients with metastatic breast and prostate cancer. *Support Care Cancer*. 2016;24:447.
343. Aapro M, et al. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel. *Ann Oncol*. 2008;19:420.
344. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws, S. Otto, Editor. 2015, Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
345. Westhoff PG, et al. Quality of life in relation to pain response to radiation therapy for painful bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;93(3):694-701.
346. Lane JA, et al. ProBiet: A Phase II Randomized Placebo-controlled Trial of Green Tea Catechins and Lycopene in Men at Increased Risk of Prostate Cancer. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2018;11(11):687-96. DOI:10.1158/1540-6207.CCR-18-0147
347. Resnick MJ, et al. Long-term functional outcomes after treatment for localized prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013;368:436.
348. Barocas DA, et al. Association Between Radiation Therapy, Surgery, or Observation for Localized Prostate Cancer and Patient-Reported Outcomes After 3 Years. *JAMA*. 2017;317:1126.
349. Santa Mina D, et al. A pilot randomized trial of conventional versus advanced pelvic floor exercises to treat urinary incontinence after radical prostatectomy: a study protocol. *BMC Urol*. 2015;15:94. DOI:10.1186/s12894-015-0088-4
350. Aydin Sayylan A, Özbab A. The effect of pelvic floor muscle training on incontinence problems after radical prostatectomy. *Am J Mens Health*. 2018;12(4):1007-15.
351. Anderson CA, et al. Conservative management for postprostatectomy urinary incontinence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;1:CD001843.
352. Chen YC, et al. Surgical treatment for urinary incontinence after prostatectomy: A meta-analysis and systematic review. *PLoS One*. 2017;12:e0130867.
353. Pavlovich CP, et al. Nightly vs on-demand sildenafil for penile rehabilitation after minimally invasive nerve-sparing radical prostatectomy: results of a randomized double-blind trial with placebo. *BJU Int*. 2013;112:844.
354. Philippou YA, et al. Penile rehabilitation for postprostatectomy erectile dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;10:CD012414.
355. Dieperink KB, et al. The effects of multidisciplinary rehabilitation: RePCA-a randomised study among primary prostate cancer patients. *Br J Cancer*. 2013;109:3005.
356. Buffart LM, et al. The effect, moderators, and mediators of resistance and aerobic exercise on health-related quality of life in older long-term survivors of prostate cancer. *Cancer*. 2015;121(16):2821-30.
357. Silver JA, Baima J. Cancer rehabilitation: an opportunity to decrease treatment related morbidity, increase cancer treatment options, and improve physical and psychological health outcomes. *Am J Phys Med Rehabil*. 2013;92:715-27.
358. Tsimopoulou P, Pasquali S, Howard R, et al. Psychological Rehabilitation Before Cancer Surgery: A Systematic Review. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(13):4117-23. DOI:10.1245/s10434-015-4550-z
359. Azhar RA, Bochner B, Catto J, et al. Enhanced Recovery after Urological Surgery: A Contemporary Systematic Review of Outcomes, Key Elements, and Research Needs. *Eur Urol*. 2016;70(1):176-87.
360. Bagley BJ, et al. The effect of nutrition therapy and exercise on cancer-related fatigue and quality of life in men with prostate cancer: a systematic review. *Nutrients*. 2017;9(9):1003.
361. Hulzebos EH, Helden PJ, Fawcett NJ, et al. Preoperative intensive inspiratory muscle training to prevent postoperative pulmonary complications in high-risk patients undergoing CABG surgery: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2006;296(15):1851-7.
362. Swam R, Abernethy AP, Angelescu DL, et al; NCCN Adult Cancer Pain. Adult cancer pain. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010;8:1046-86.
363. Lin C, Wan F, Lu Y, et al. Enhanced recovery after surgery protocol for prostate cancer patients undergoing laparoscopic radical prostatectomy. *J Int Med Res*. 2018;47(1):114-21.
364. Shin KY, Guo Y, Konzen B, et al. Inpatient cancer rehabilitation: the experience of a national comprehensive cancer center. *Am J Phys Med Rehabil*. 2011;90(5):63-68.
365. Boevé LMS, Hulshof MCCM, Vis AN, et al. Effect on Survival of Androgen Deprivation Therapy Alone Compared to Androgen Deprivation Therapy Combined with Concurrent Radiation Therapy to the Prostate in Patients with Primary Bone Metastatic Prostate Cancer in a Prospective Randomised Clinical Trial: Data from the HORRAD Trial. *Eur Urol*. 2019;75(3):410-8. DOI:10.1016/j.euro.2018.09.008
366. Bourke L, Homer KE, Thaha MA, et al. Interventions to improve exercise behaviour in sedentary people living with and beyond cancer: a systematic review. *Br J Cancer*. 2014;110:831-41.
367. Hunter EG, Baltisberger J. Functional outcomes by age for inpatient cancer rehabilitation: a retrospective chart review. *J Appl Gerontol*. 2013;32(4):443-56.
368. Frisk J, et al. Two modes of acupuncture as a treatment for hot flashes in men with prostate cancer – a prospective multicenter study with long-term follow-up. *Eur Urol*. 2009;55(1):156-63.
369. Segal R, Zwaal C, Green E, et al. Exercise for People with Cancer Guideline Development G: Exercise for people with cancer: a systematic review. *Curr Oncol*. 2017;24(4):e290-e315.
370. Boyd C, Crawford C, Paat CF, et al. Evidence for Massage Therapy Working G: The Impact of Massage Therapy on Function in Pain Populations-A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials: Part II, Cancer Pain Populations. *Pain Med*. 2016;17(8):1553-68.
371. Mehling WE, Jacobs B, Acree M, et al. Symptom management with massage and acupuncture in postoperative cancer patients: a randomized controlled trial. *J Pain Symptom Manage*. 2007;33(3):258-66.
372. Kessels E, Husson O, van der Feltz-Cornelis CM. The effect of exercise on cancer-related fatigue in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018;14:4790-94.
373. Rief H, Omlor G, Akbar M, et al. Feasibility of isometric spinal muscle training in patients with bone metastases under radiation therapy – first results of a randomized pilot trial. *BMC Cancer*. 2014;14:67.
374. Bensadoun RJ, Nair RG. Low-Level Laser Therapy in the Management of Mucositis and Dermatitis Induced by Cancer Therapy. *Photomed Laser Surg*. 2015;33(10):487-91.
375. Shen S, et al. Ultrasensitive serum prostate specific antigen nadir accurately predicts the risk of early relapse after radical prostatectomy. *J Urol*. 2005;173:777.
376. Teeter AE, et al. Does Early Prostate Specific Antigen Doubling Time after Radical Prostatectomy, Calculated Prior to Prostate Specific Antigen Recurrence, Correlate with Prostate Cancer Outcomes? A Report from the SEARCH Database Group. *J Urol*. 2018;199:713.
377. Stephenson AJ, et al. Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition. *J Clin Oncol*. 2006;24:3973.
378. Loblaw A, et al. Follow-up care for survivors of prostate cancer—clinical management: a program in evidence-based cancer systematic review and clinical practice guideline. *Clin Oncol*. 2017;29(11):711-7.
379. Horwitz EM, et al. Definitions of biochemical failure that best predict clinical failure in patients with prostate cancer treated with external beam radiation alone: a multi-institutional pooled analysis. *J Urol*. 2005;173:797.
380. Oefelein MG, et al. The incidence of prostate cancer progression with undetectable serum prostate specific antigen in a series of 394 radical prostatectomies. *J Urol*. 1995;154:2128.
381. Tokas T, et al. A 12-year follow-up of ANNA/C-TRUS image-targeted biopsies in patients suspicious for prostate cancer. *World J Urol*. 2018;36(5):699-704.
382. Barry MJ, et al. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. The Measurement Committee of the American Urological Association. *J Urol*. 1992;148(5):1549-57.
383. Cockeek ATK, et al. Recommendations of the International Consensus Committee concerning Prostate Symptom Score (IPSS) and Quality of Life Assessment; in The 2nd International Consultation on Benign Prostatic Hyperplasia (BPH). Patronized by WHO. SCI 1994, pp. 553-55.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

А.Д. Каприн, Б.Я. Алексеев, В.Б. Матвеев, Д.Ю. Пушкар, А.В. Говоров, Н.А. Горбань, А.А. Киричек, В.А. Бирюков, М.И. Волкова, И.А. Гулидов, Ю.В. Гуменецкая, В.В. Крылов, О.Б. Карякин, А.А. Крашенинников, Ю.С. Мардынский, К.М. Ньюшко, Т.И. Захарова, А.А. Костин, Е.В. Хмелевский, А.А. Феденко, Л.В. Болотина, Н.А. Фалалеева, Е.В. Филоненко

Блок по организации медицинской помощи

А.А. Невольских, С.А. Иванов, Ж.В. Хайлова, Т.Г. Геворкян

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций – специалисты, имеющие высшее медицинское образование по следующим специальностям:

- онкология;
- урология;
- терапия;
- общая врачебная практика (семейная медицина);
- хирургия;
- анестезиология-реаниматология.

В данных клинических рекомендациях все сведения ранжированы по уровню достоверности (доказательности) в зависимости от количества и качества исследований по данной проблеме.

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств: поиск в электронных базах данных, анализ современ-

ных научных разработок по проблеме герминогенных опухолей в РФ и за рубежом, обобщение практического опыта российских и зарубежных специалистов.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций – консенсус экспертов.

Порядок обновления клинических рекомендаций

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утвержденным КР, но не чаще 1 раза в 6 мес.

Таблица П1. Шкала оценки УДД для методов диагностики (диагностических вмешательств)
Table S1. Scale for assessing the strength of evidence for diagnostic methods (diagnostic interventions)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор РКИ с применением метаанализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением метаанализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнимые исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица П2. Шкала оценки УДД для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)
Table S2. Scale for assessing the strength of evidence for prevention, treatment and rehabilitation methods (prevention, treatment and rehabilitation interventions)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением метаанализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнимые исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай–контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица П3. Шкала оценки УУР для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)
Table S3. Scale for assessing the strength of recommendations for prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation methods (prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation interventions)

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация – все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными
В	Условная рекомендация – не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными
С	Слабая рекомендация – отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

Данные клинические рекомендации разработаны с учетом следующих нормативно-правовых документов:

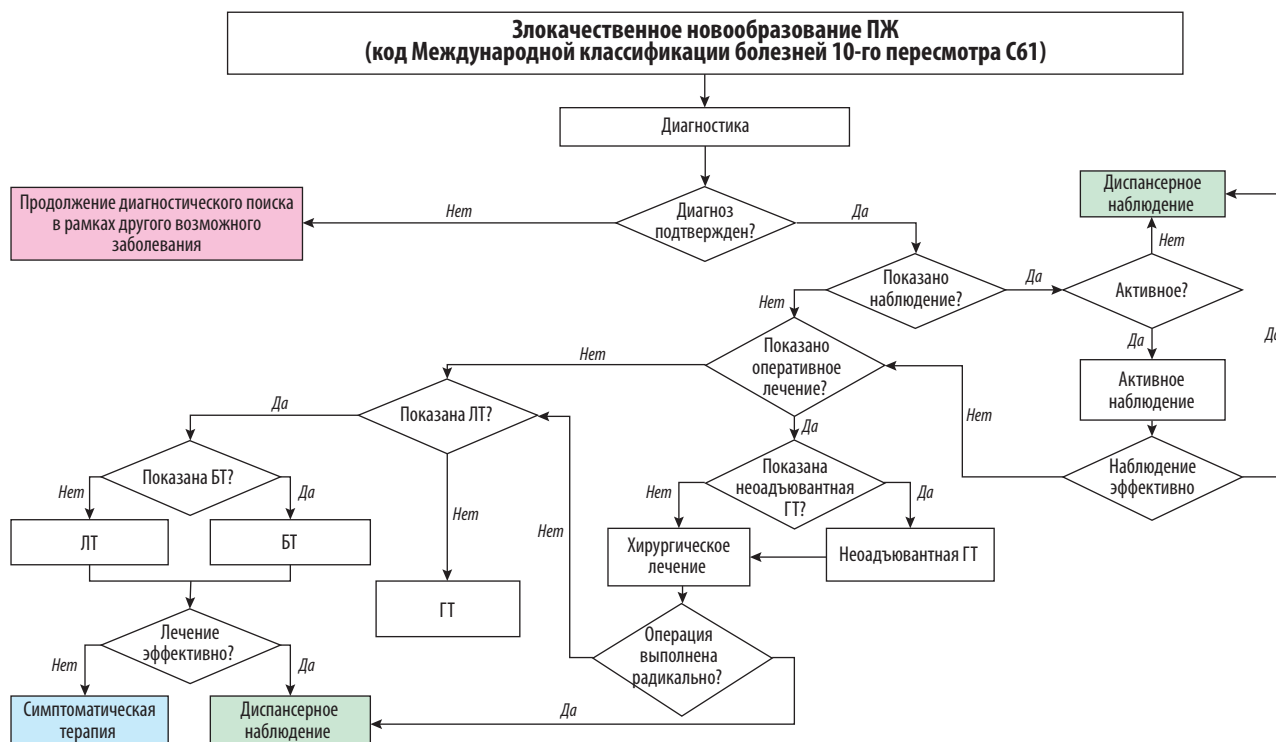
1. Клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов.
2. Приказ Минздрава России от 12.11.2012 №907н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю "урология"».

3. Приказ Минздрава России от 15.11.2012 №915н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю "онкология"».

4. Инструкции к зарегистрированным лекарственным средствам (в приложении в отдельных файлах).

5. Актуальные инструкции к лекарственным препаратам, упоминаемым в данных клинических рекомендациях, можно найти на сайте <http://grls.rosminzdrav.ru>.

Приложение Б. Алгоритмы действий врача



Приложение В. Информация для пациента

Пациента информируют о клинической картине РПЖ, знакомят с разными методами лечения, их потенциальными результатами и осложнениями.

Следует информировать пациента о симптоматике, различных осложнениях РПЖ. Особенно важно предупреждать пациентов с РПЖ с метастатическим поражением позвонков о возможной компрессии спинного мозга для незамедлительно обращения к врачу при возникновении данного осложнения.

Рекомендации при осложнениях ХТ – связаться с химиотерапевтом.

1. При повышении температуры тела 38°C и выше: начать прием антибиотиков (по назначению врача-онколога).

2. При стоматите:

- диета – механическое, термическое щажение;
- частое полоскание рта (каждый час) – ромашка, кора дуба, шалфей, смазывать рот облепиховым (персиковым) маслом;
- обрабатывать полость рта (по рекомендации химиотерапевта).

3. При диарее:

- диета – исключить жирное, острое, копченое, сладкое, молочное, клетчатку; можно нежирное мясо, мучное, кисло-молочное, рисовый отвар; обильное питье;
- принимать препараты (по назначению врача-онколога).

4. При тошноте: принимать препараты (по назначению врача-онколога).

Приложения Г1–ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Приложение Г1. Анкета IPSS

Название на русском языке: анкета IPSS (Международная система суммарной оценки заболеваний ПЖ).

Оригинальное название: IPSS Алгоритмы действий врача International Prostate Symptom Score.

Источник: официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией [382, 383].

Тип (подчеркнуть):

- шкала оценки;

- индекс;
- вопросник;
- другое.

Назначение: позволяет оценить выраженность симптомов у пациентов с нарушением мочеиспускания. По количеству баллов врач определяет степень тяжести симптоматики у пациента и подбирает тот или иной вид лечения.

Содержание:

Международная система суммарной оценки заболеваний ПЖ в баллах (IPSS)

Шкала IPSS	Никогда	Реже, чем 1 раз из 5	Реже, чем в 1/2 случаев	Примерно в 1/2 случаев	Чаше, чем в 1/2 случаев	Почти всегда	
	0	1	2	3	4	5	
1. Как часто в течение последнего месяца у вас было ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря после мочеиспускания?							
2. Как часто в течение последнего месяца у вас была потребность мочиться чаще, чем через 2 ч после последнего мочеиспускания?							
3. Как часто в течение последнего месяца у вас имелось прерывистое мочеиспускание?							
4. Как часто в течение последнего месяца вам было трудно временно воздержаться от мочеиспускания?							
5. Как часто в течение последнего месяца у вас была слабая струя мочи?							
6. Как часто в течение последнего месяца вам приходилось натуживаться, чтобы начать мочеиспускание?							
	Нет	1 раз	2 раза	3 раза	4 раза	≥5 раз	
7. Как часто в течение последнего месяца вам приходилось вставать ночью с постели, чтобы помочиться?							
Суммарный балл по IPSS							
КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ВСЛЕДСТВИЕ РАССТРОЙСТВ МОЧЕИСПУСКАНИЯ							
Как бы вы относились к тому, если бы вам пришлось жить с имеющимися у вас проблемами с мочеиспусканием до конца жизни?	Прекрасно	Хорошо	Удовлетворительно	Смешанное чувство	Неудовлетворительно	Плохо	Очень плохо
	0	1	2	3	4	5	6
Индекс оценки качества жизни L							
Интерпретация: для получения показателя IPSS необходимо суммировать баллы, полученные в результате ответов на вопросы. Значение от 0 до 7 означает легкие симптомы, 8–19 – умеренные симптомы, 20–35 – тяжелые симптомы.							

Приложение Г2. Шкала оценки тяжести состояния пациента по версии ВОЗ/ECOG

Название на русском языке: шкала оценки тяжести состояния пациента по версии ВОЗ/ECOG.

Оригинальное название: The Eastern Cooperative Oncology Group/World Health Organization Performance Status (ECOG/WHO PS).

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): <https://ecogacrin.org/resources/ecog-performance-status>

Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol. 1982;5(6):649-55.

Тип: шкала оценки.

Назначение: описать уровень функционирования пациента с точки зрения его способности заботиться о себе, повседневной активности и физических способностях (ходьба, работа и т.д.).

Содержание (шаблон):

Балл	Описание
0	Пациент полностью активен, способен выполнять все, как и до заболевания (90–100% по шкале Карновского)
1	Пациент не способен выполнять тяжелую, но может выполнять легкую или сидячую работу (например, легкую домашнюю или канцелярскую работу, 70–80% по шкале Карновского)
2	Пациент лечится амбулаторно, способен к самообслуживанию, но не может выполнять работу. Более 50% времени бодрствования проводит активно – в вертикальном положении (50–60% по шкале Карновского)
3	Пациент способен лишь к ограниченному самообслуживанию, проводит в кресле или постели более 50% времени бодрствования (30–40% по шкале Карновского)
4	Инвалид, совершенно не способен к самообслуживанию, прикован к креслу или постели (10–20% по шкале Карновского)
5	Смерть
Ключ (интерпретация): приведен в самой шкале	

Приложение Г3. Шкала Карновского

Название на русском языке: шкала Карновского.

Оригинальное название: Karnofsky Performance Status.

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Karnofsky DA, Burchenal JH. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: Evaluation of chemotherapeutic agents. edn. Edited by C MacLeod. New York: Columbia University Press, 1949; p. 191-205.

Тип: шкала оценки.

Назначение: описать уровень функционирования пациента с точки зрения его способности заботиться о себе, повседневной активности и физических способностях (ходьба, работа и т.д.).

Содержание (шаблон):

Шкала Карновского
100 – состояние нормальное, жалоб нет 90 – способен к нормальной деятельности, незначительные симптомы или признаки заболевания
80 – нормальная активность с усилием, незначительные симптомы или признаки заболевания 70 – обслуживает себя самостоятельно, не способен к нормальной деятельности или активной работе
60 – нуждается порой в помощи, но способен сам удовлетворять большую часть своих потребностей 50 – нуждается в значительной помощи и медицинском обслуживании
40 – инвалид, нуждается в специальной помощи, в том числе медицинской 30 – тяжелая инвалидность, показана госпитализация, хотя смерть непосредственно не угрожает
20 – тяжелый пациент, необходимы госпитализация и активное лечение 10 – умирающий
0 – смерть
Ключ (интерпретация): приведен в самой шкале

Приложение Г4. Критерии оценки ответа опухоли на лечение (RECIST 1.1)

Название на русском языке: критерии оценки ответа опухоли на химиотерапевтическое лечение (RECIST 1.1).

Оригинальное название: Response evaluation criteria in solid tumors 1.1.

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией). Оригинальная публикация: Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer. 2009;45(2):228-47.

Тип: шкала оценки.

Назначение: оценка ответа на химиотерапевтическое лечение.

Содержание, ключ и шаблон на русском языке представлены в методических рекомендациях №46 ГБУЗ «Научно-практический центр медицинской радиологии» Департамента здравоохранения г. Москвы и доступны на сайте: http://medradiology.moscow/d/1364488/d/no46_2018_recist_11.pdf

Данный документ является собственностью Департамента здравоохранения г. Москвы, не подлежит тиражированию и распространению без соответствующего разрешения.



OMNIDOCTOR.RU

Страница Кокрейновской библиотеки

The Cochrane Library page

Современная
Онкология



CC BY-NC-SA 4.0

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

Использование эритропоэтинов в онкологии

Л.Е. Зиганшина[✉], И.В. Поддубная, Д.А. Сычев

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

В редакционной статье представлены сведения о проблеме использования эритропоэтинов при анемии у онкологических пациентов в увязке с результатами Кокрейновских систематических обзоров – «золотого стандарта» качества доказательной медицинской информации.

Ключевые слова: эритропоэтин, дарбэпоэтин, злокачественные новообразования, Кокрейн, Кокрейн Россия, Кокрейновская библиотека, анемия, безопасность

EDITORIAL ARTICLE

The use of erythropoietins in oncology

Liliya E. Ziganshina[✉], Irina V. Poddubnaia, Dmitrii A. Sychev

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

The editorial article presents information about the problem of the use of erythropoietins in anemia in cancer patients in conjunction with the results of Cochrane systematic reviews – the "gold standard" of the quality of evidence-based medical information.

Keywords: erythropoietin, darbepoietin, malignant neoplasms, Cochrane, Cochrane Russia, Cochrane Library, anemia, safety

Кокрейн (Сотрудничество Кокрейн) представляет собой международную организацию – глобальное сообщество членов и сторонников, работающих независимо от коммерческих интересов или влияний. Организация Кокрейн официально зарегистрирована в качестве международной благотворительной в Великобритании. Созданная в 1993 г. небольшой командой врачей-энтузиастов в Оксфорде при лидирующей роли сэра Иена Чалмерса (Iain Chalmers), сегодня организация Кокрейн насчитывает более 100 тыс. членов и сторонников, работающих в более чем 130 странах мира. Все они объединяют усилия для обобщения или синтеза результатов клинических испытаний с целью информировать строгими научными фактами – доказательствами или сделать научно обоснованный выбор вмешательств в здравоохранении. Организация Кокрейн работает в официальном партнерстве со Всемирной организацией здравоохранения. Принципиально важно, что в Кокрейн никогда не принимают коммерческого или конфликтного финансирования. Это необходимое условие, позволяющее создавать новые знания – авторитетную и надежную информацию, а всем членам Кокрейн работать свободно, без каких-либо

ограничений или обязательств, налагаемых коммерческими или финансовыми интересами.

Организация Кокрейн названа именем легендарного врача и ученого, а также выдающегося организатора британского здравоохранения Арчи Кокрейна (Арчибалд Леман Кокрейн – полное имя). Его же именем названа база данных, или хранилище Кокрейновских систематических обзоров (КСО) во всех стадиях их разработки, включая протоколы, которая поддерживает редакционный и издательский процесс, – «Арчи». На русскоязычных страницах сайта Кокрейн представлена более детальная информация об Арчи Кокрейне (Archie Cochrane) [1]. Таким признанием ученики и последователи отметили мужество Арчи Кокрейна, который в далекие 1970-е годы открыто выступил с критикой всего научного сообщества за игнорирование возможности обобщения результатов многочисленных клинических исследований для получения основы принятия решений, призвав тем самым мировую медицинскую общественность к разработке систематических обзоров или к синтезу доказательств. Своей критикой Арчи Кокрейн внес пионерский вклад в развитие клинической эпидемиологии как науки.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Зиганшина Лилия Евгеньевна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. эпидемиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, дир. Кокрейн Россия. E-mail: lezign@gmail.com; ORCID: 0000-0003-1999-0705

Поддубная Ирина Владимировна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии и паллиативной медицины, проректор по лечебной работе и международному сотрудничеству ФГБОУ ДПО РМАНПО, председатель Российского общества онкогематологов. E-mail: ivprectorat@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-0995-1801

Сычев Дмитрий Алексеевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-4496-3680

[✉]Liliya E. Ziganshina – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, director of Cochrane Russia. E-mail: lezign@gmail.com; ORCID: 0000-0003-1999-0705

Irina V. Poddubnaia – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Chairman of the Russian Society of Oncohematologists. E-mail: ivprectorat@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-0995-1801

Dmitrii A. Sychev – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0002-4496-3680

Кокрейн (организация) определила своей стратегической задачей номер один обеспечение возможности того, чтобы доказательства Кокрейн стали надежным базисом принятия ответственных решений в системах здравоохранения мира. КСО представляют ценный ресурс для принятия решений как в практическом здравоохранении, так и в медицинской науке, главным образом в образовании, – для повышения уровня знаний. В соответствии с видением Кокрейн наш мир должен стать миром здоровья, в котором любые решения по вопросам здоровья и организации здравоохранения будут основаны на доказательствах высокого качества: систематически найденных, критических оцененных, ставших результатом синтеза научных данных и всегда актуальных, т.е. отвечающих на вызовы и вопросы нашего времени. Свою миссию, всецело благотворительную, Кокрейн формулирует следующим образом: содействовать обоснованным доказательствам решениям в здравоохранении путем создания соответствующих потребностям (или релевантных) и доступных систематических обзоров высокого качества и других доказательств на основе синтеза научных данных [2].

Сегодня деятельность Кокрейн безусловно признана «золотым стандартом» высшего качества информации в мировом здравоохранении. Один из основателей Кокрейнского Сотрудничества Иен Чалмерс и соавт. писали еще в 2009 г. о неотложной необходимости повышения качества научных исследований так, чтобы они приносили людям пользу [3], впервые введя понятие пустых растрат (или потерь) в науке. Пустыми растратами (англ. – waste) считают исследования, задачи и результаты которых бесполезны в обществах, не могут быть применены для улучшения здоровья и жизни людей. Такие пустые растраты происходят из каждой стадии процесса научного исследования, их 5: определение вопроса исследования, его дизайн, непосредственное проведение исследования и, наконец, публикация или отчетность об исследовании (представление результатов) [4, 5]. По оценкам Кокрейн, в каждой из этих 5 стадий на пустые растраты приходится примерно 50%. Это значит, что исследования, которые никому не нужны (бесполезны), в целом составляют 85% или более. Эти пустые растраты ответственны за глобальные потери ориентировочно в 170 млрд дол. США в год. Ученые в Кокрейн полагают, что можно избежать основной доли пустых растрат, однако проблема до сих пор актуальна и нуждается во всеобщем признании.

В обстановке колоссальных информационных перегрузок нашего времени, избыточности исследований в здравоохранении необходимость квалифицированного обращения к вопросам смещений или систематических ошибок не вызывает сомнения [6–9], а организации медицинского профессионального образования стремятся разработать основы организации образовательного процесса так, чтобы обеспечить возможность использования наилучших актуальных доказательств во всех областях медицины. КСО, всемирно признанный «золотой стандарт» качества исследований в здравоохранении [10, 11], не могут не быть использованы в современном медицинском профессиональном образовании.

Для решения этих задач в Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования создан Центр трансляции доказательных медицинских знаний, опирающийся в работе на видение, принципы и миссию Кокрейн. Актуальные КСО, пресс-релизы, блогшоты и подкасты внедряются в интерактивный образовательный процесс.

В этом номере журнала мы публикуем резюме 3 КСО, посвященных ответу на вопрос об эффективности и безопасности эритропоэтинов (ЕРО) у пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО). В литературе можно найти различные данные распространенности анемии у онкологических пациентов. Так, по оценкам [12], от 30 до 100% пациентов с гематологическими ЗНО страдают от анемии.

В соответствии с данными [13], более 1/10 всех ЗНО поражают костный мозг, лимфатические узлы и другие органы. Эти заболевания подлежат специфическому лечению в зависимости от типа, стадии и других особенностей, в том числе с помощью трансплантации стволовых клеток или высокодозной (интенсивной) химиотерапии. Такое лечение, как правило, неизбежно повреждает нормальные кроветворные клетки, вызывая анемию, лейкопению и тромбоцитопению. Кровотечения при тромбоцитопении приводят к дальнейшему усугублению анемии и всех связанных с ней негативных последствий.

Таким образом, анемия при онкологических заболеваниях развивается часто как по причине самого неопластического процесса, так и вследствие его лечения: и химиотерапия, и пересадка стволовых клеток, и лучевая терапия – все способствует развитию анемии. Поэтому медицинские организации, в которых оказывают помощь онкогематологическим пациентам, являются основными потребителями компонентов крови и эритроцитарной массы [14–16].

По данным Всемирной организации здравоохранения, примерно из 119 млн донаций крови всего мира около 1/2 приходится на страны с высоким уровнем дохода. Эти страны представляют только 16% всего населения планеты. Обеспеченность препаратами крови и их безопасность сильно различаются в разных государствах. В странах с низким и средним уровнем дохода снабжение препаратами крови неадекватное, а наиболее доступным источником являются семьи нуждающихся пациентов или платные доноры крови [17]. Серьезной и широко распространенной проблемой при переливании крови и ее препаратов в этих странах являются инфекции, передаваемые при переливании крови [18–20].

Еще более 10 лет назад более 25 стран мира не имели возможности проверять донорскую кровь перед использованием на предмет инфекций, даже как минимум одной или нескольких минимально обязательных инфекций при скрининге крови: ВИЧ, гепатиты В и С и сифилис [17]. С переливанием крови связаны множественные риски, такие как риск заражения, риск иммуномодуляции и аллоиммунизации, при этом перегрузка железом не является редкостью при переливании крови [18].

Необходимость в переливании эритроцитарной массы обычно определяют по уровню гемоглобина. Так, при неонкологических заболеваниях переливание проводят при падении уровня гемоглобина до 70–80 г/л в рамках так называемой рестриктивной стратегии переливания. Для людей с онкогематологическими заболеваниями показанием к переливанию считают более высокий уровень гемоглобина для начала переливаний эритроцитов: 100–120 г/л в рамках либеральной стратегии переливания.

Все исследователи в этой области едины в одном: анемия у этой категории пациентов представляет собой серьезную клиническую и организационную проблему, требующую вмешательства со стороны систем здравоохранения. Вмешательства должны быть эффективными, с одной стороны, и безопасными или щадящими – с другой.

Поэтому в целях ухода от многих серьезных проблем, связанных с переливанием эритроцитарной массы, уже в течение многих лет во всем мире используют альтернативные переливанию крови стратегии лечения анемии, в том числе у пациентов с онкологическими заболеваниями, заключающиеся во введении стимулирующих эритропоэз агентов – ЕРО. Исследования раннего периода применения ЕРО показали, что они способствуют снижению потребности в переливании крови. Однако существуют опасения по вопросам безопасности применения препаратов ЕРО у онкологических пациентов. Так, например, показана способность этих препаратов стимулировать рост опухоли и вызывать тромбэмболическую смерть.

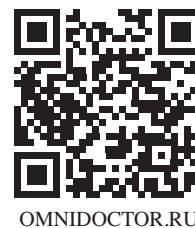
Представленные КСО, резюме которых публикуются в этом номере, ставят этот вопрос – вопрос безопасности или потенциального вреда введения ЕРО у онкологических пациентов. Мы приглашаем читателей познакомиться с ними и принять участие в неравнодушной дискуссии по этому актуальному вопросу, так же как Арчи Кокрейн одним из первых в прошлом веке пытался найти научно обоснованный ответ на вопросы здравоохранения: действительно ли вмешательство Х эффективно при болезни А, как об этом все думали в начале внедрения вмешательства Х? Может ли быть, что от него больше вреда, чем пользы? Есть ли какие-либо доказательства тому?

Зависит ли соотношение пользы и вреда, в конкретном случае ЕРО, от типа и стадии злокачественного процесса или каких-либо иных характеристик подгрупп пациентов?

Возможно, сегодня не на все вопросы удастся дать однозначные ответы, однако несомненно, что использование доказательств Кокрейн позволит благороднейшему из искусств – медицине, ставшей сегодня мощной наукой с тщательно разработанной методологической базой, ответить вызовам XXI в., нередко ставя под сомнение и пересматривая многие устоявшиеся представления.

Литература/References

1. Cochrane Cochrane. The difference we make. Archie Cochrane. Russian. Available at: <https://www.cochrane.org/ru/about-us/difference-we-make>. Accessed: 15.05.2021.
2. Cochrane. About us. Russian. Available at: <https://www.cochrane.org/ru/about-us>. Accessed: 11.07.2021.
3. Chalmers I, Glasziou P. Avoidable waste in the production and reporting of research evidence. *Lancet*. 2009;374(9683):86-9. DOI:10.1016/S0140-6736(09)60329-9
4. Macleod MR, Michie S, Roberts I, et al. Biomedical research: increasing value, reducing waste. *Lancet*. 2014;383(9912):101-4.
5. Glasziou P, Altman DG, Bossuyt P, et al. Reducing waste from incomplete or unusable reports of biomedical research. *Lancet*. 2014;383(9913):267-76.
6. Lund H, Juhl CB, Norgaard B, et al. Using an evidence-based research approach to place your results into context after the study is performed to ensure usefulness of the conclusion. *J Clin Epidemiol*. 2021;129:167-71. DOI:10.1016/j.jclinepi.2020.07.021
7. Lund H, Juhl CB, Norgaard B, et al. Using an evidence-based research approach before a new study is conducted to ensure value. *J Clin Epidemiol*. 2020;129:158-66. DOI:10.1016/j.jclinepi.2020.07.019
8. Lund H, Juhl C. Doing meaningful systematic reviews is no gravity train. *Lancet*. 2020;395(10241):1905.
9. Lund H, Brunnhuber K, Juhl C, et al. Towards evidence based research. *BMJ*. 2016;355:i5440.
10. Useem J, Brennan A, LaValley M, et al. Systematic Differences between Cochrane and Non-Cochrane Meta-Analyses on the Same Topic: A Matched Pair Analysis. *PLoS One*. 2015;10(12):e0144980.
11. Koletsi D, Fleming PS, Michelaki I, Pandis N. Heterogeneity in Cochrane and non-Cochrane meta-analyses in orthodontics. *J Dent*. 2018;74:90-4.
12. Knight K, Wade S, Balducci L. Prevalence and outcomes of anemia in cancer: a systematic review of the literature. *Am J Med*. 2004;116 (Suppl. 7A):11S-26S.
13. Desborough M, Estcourt LJ, Doree C, et al. Alternatives, and adjuncts, to prophylactic platelet transfusion for people with haematological malignancies undergoing intensive chemotherapy or stem cell transplantation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;8:CD010982.
14. Borkent-Raven BA, Janssen MP, Van Der Poel CL. Demographic changes and predicting blood supply and demand in the Netherlands. *Transfusion*. 2010;50(11):2455-60.
15. Tinegate H, Pendry K, Murphy M, et al. Where do all the red blood cells (RBCs) go? Results of a survey of RBC use in England and North Wales in 2014. *Transfusion*. 2016;56(1):139-45.
16. Whitaker B, Rajbhandary S, Kleinman S, et al. Trends in United States blood collection and transfusion: results from the 2013 AABB Blood Collection, Utilization, and Patient Blood Management Survey. *Transfusion*. 2016;56(9):2173-83.
17. WHO Blood safety and availability. Using an evidence-based research approach before a new study is conducted to ensure value. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/blood-safety-and-availability>. Accessed: 11.07.2021.
18. Bolton-Maggs PHB. Conference report: International Haemovigilance Seminar and the SHOT Annual Symposium, 10–12 July 2018. *Transfus Med*. 2019;29(4):247-52.
19. Bolton-Maggs PH. Conference report: the 2015 SHOT symposium and report – what's new? *Transfus Med*. 2015;25(5):295-8.
20. Bolton-Maggs PH, Cohen H. Serious Hazards of Transfusion (SHOT) haemovigilance and progress is improving transfusion safety. *Br J Haematol*. 2013;163(3):303-14.



OMNIDOCTOR.RU

CC BY-NC-SA 4.0

<https://doi.org/10.26442/18151434.2021.2.201002>

Эритропоэтин в качестве вспомогательного средства с химиотерапией и лучевой терапией при раке головы и шеи (перевод на русский язык резюме на простом языке Кокрейновского систематического обзора)

Аннотация

Эта публикация является переводом на русский язык резюме на простом языке Кокрейновского систематического обзора «Эритропоэтин в качестве вспомогательного средства с химиотерапией и лучевой терапией при раке головы и шеи». Оригинальная публикация: Lambin P, Ramaekers BLT, van Mastrigt GAPG, Van den Ende P, de Jong J, De Ruyscher DKM, Pijls-Johannesma M. Erythropoietin as an adjuvant treatment with (chemo) radiation therapy for head and neck cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 3. Art. No.: CD006158. DOI: 10.1002/14651858.CD006158.pub2

Ключевые слова: злокачественные заболевания, рак головы и шеи, рак ЛОР-органов, ухо, горло и нос, рак

Erythropoietin as an adjuvant treatment with (chemo) radiation therapy for head and neck cancer (Russian Translation of Cochrane Plain Language Summary – PLS)

Abstract

This publication is the Russian translation of the Plain Language Summary (PLS) of the Cochrane Systematic Review: Lambin P, Ramaekers BLT, van Mastrigt GAPG, Van den Ende P, de Jong J, De Ruyscher DKM, Pijls-Johannesma M. Erythropoietin as an adjuvant treatment with (chemo) radiation therapy for head and neck cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 3. Art. No.: CD006158. DOI: 10.1002/14651858.CD006158.pub2

Keywords: malignant disease, general head and neck cancer, ear, nose and throat, cancer

Тяжелая анемия у онкологических больных вызвана сниженным снабжением опухоли кислородом (гипоксией), что связано с более быстрым прогрессированием опухоли, плохим ответом на терапию и, как следствие, негативным влиянием на прогноз. Эритропоэтин (ЕРО), гормон, который контролирует выработку эритроцитов, широко используется для коррекции анемии. Поэтому считалось логичным, что применение ЕРО для коррекции анемии до или во время химиотерапии, радиотерапии (или и того, и другого) улучшает оксигенацию опухоли и, как следствие, прогноз.

Авторы этого обзора нашли сильные предположения, основанные на 5 рандомизированных контролируемых исследованиях (1397 пациентов), что при раке головы и шеи лучевая терапия плюс ЕРО по сравнению с только лучевой терапией отрицательно влияют на исход пациентов с точки зрения общей выживаемости и выживаемости без локально-регионального прогрессирования.

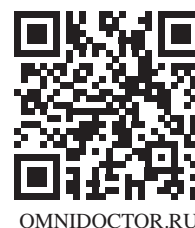
Перевод: Александрова Эльвира Григорьевна.
Редактирование: Зиганшина Лилия Евгеньевна.

Координация проекта по переводу на русский язык: Кокрейн Россия на базе ФГБОУ ДПО РМАНПО. По вопросам, связанным с этим переводом, обращайтесь по адресу: cochraneurussia@gmail.com

Источник: Lambin P, Ramaekers BLT, van Mastrigt GAPG, Van den Ende P, de Jong J, De Ruyscher DKM, Pijls-Johannesma M. Erythropoietin as an adjuvant treatment with (chemo) radiation therapy for head and neck cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 3. Art. No.: CD006158. DOI: 10.1002/14651858.CD006158.pub2

Ссылки: <https://bit.ly/3qm5aqQ> и <https://bit.ly/39ySmqg>

Опубликовано с разрешения правообладателя John Wiley & Sons, Ltd



OMNIDOCTOR.RU



Лекарства, используемые для лечения анемии, сокращают выживаемость некоторых онкологических больных (перевод на русский язык резюме на простом языке Кокрейновского систематического обзора)

Аннотация

Эта публикация является переводом на русский язык резюме на простом языке Кокрейновского систематического обзора «Лекарства, используемые для лечения анемии, сокращают выживаемость некоторых онкологических больных». Оригинальная публикация: Bohlius J, Schmidlin K, Brillant C, Schwarzer G, Trelle S, Seidenfeld J, Zwahlen M, Clarke MJ, Weingart O, Kluge S, Piper M, Napoli M, Rades D, Steensma D, Djulbegovic B, Fey MF, Ray-Coquard I, Moebus V, Thomas G, Untch M, Schumacher M, Egger M, Engert A. Erythropoietin or Darbepoetin for patients with cancer – meta-analysis based on individual patient data. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 3. Art. No.: CD007303. DOI: 10.1002/14651858.CD007303.pub2

Ключевые слова: гемопоэтические факторы роста, переливание крови и компонентов, поддерживающая терапия при раке, заболевания крови, гематологические злокачественные новообразования, рак, здоровье ребенка

Anti-anemia drugs shorten survival for some cancer patients (Russian Translation of Cochrane Plain Language Summary – PLS)

Abstract

This publication is the Russian translation of the Plain Language Summary (PLS) of the Cochrane Systematic Review: Bohlius J, Schmidlin K, Brillant C, Schwarzer G, Trelle S, Seidenfeld J, Zwahlen M, Clarke MJ, Weingart O, Kluge S, Piper M, Napoli M, Rades D, Steensma D, Djulbegovic B, Fey MF, Ray-Coquard I, Moebus V, Thomas G, Untch M, Schumacher M, Egger M, Engert A. Erythropoietin or Darbepoetin for patients with cancer – meta-analysis based on individual patient data. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 3. Art. No.: CD007303. DOI: 10.1002/14651858.CD007303.pub2

Keywords: haematopoietic growth factors, transfusion, supportive care in cancer, blood disorders, haematological malignancies, cancer, child health

У людей со злокачественным новообразованием (раком) может развиться проблема с кровью, называемая анемией, из-за лечения или от самой болезни. У них будет очень низкий уровень здоровых эритроцитов, что вызовет дополнительные проблемы со здоровьем. В течение многих лет врачи пытаются предотвратить или лечить анемию с помощью инъекций стимулирующих эритропоэз агентов – эритропоэтинов (ЕРО), чтобы избавить онкологических пациентов от многих серьезных повреждений, связанных с переливанием красных кровяных телец (эритроцитов), таких как гепатит, связанный с переливанием, острые повреждения легких или инфекции. Более ранние обзоры исследований показали, что лечение с помощью ЕРО снижает потребность в переливании крови, но в последние годы несколько исследований показали, что ЕРО сами по себе причиняют вред. Эти лекарства могут, например, стимулировать рост опухоли и вызывать потенциально смертельные тромбозы. В 2007 г. новые исследования показали, что лекарства группы ЕРО сокращают выживаемость у людей с раком молочной железы, немелкоклеточным раком легких, неоплазиями головы и шеи, лимфоидными неоплазиями и раками шейки матки.

Потребовался новый систематический обзор, чтобы оценить старые и новые данные в совокупности и определить влияние ЕРО на выживаемость онкологических больных, выяснить, есть ли группы пациентов, которые подвергаются повышенному или пониженному риску по сравнению со средними показателями. Для этого авторы метаанализа провели углубленную оценку индивидуальных данных, полученных в результате лечения почти 14 тыс. пациентов в 53 исследованиях, проведенных по всему миру. Данные по каждому из этих пациентов представлены 3 компаниями, которые производят ЕРО: Amgen, Johnson & Johnson и Roche, а также несколькими независимыми исследователями. (Однако фармацевтические компании не играли никакой роли в проведении этого метаанализа.)

В ходе этих испытаний исследован 1 из 2 типов ЕРО (эпоэтин или дарбэпоэтин) и проведено сравнение использования одного из этих препаратов совместно с переливанием эритроцитов (по мере необходимости) с только переливанием эритро-

цитов (по мере необходимости). Большинство пациентов проходили лечение во время противоопухолевой терапии (химио- и/или лучевой терапии); другие же проходили лечение после завершения противоопухолевой терапии. У некоторых больных уже была анемия, других лечили, чтобы предотвратить ее развитие. У пациентов было много различных форм онкологических заболеваний и много видов их лечения.

Авторы этого нового метаанализа пришли к выводу, что лечение ЕРО сокращает выживаемость. Они не смогли с уверенностью определить какую-либо подгруппу пациентов с повышенным или пониженным риском смерти при приеме ЕРО. Онкологическим пациентам следует учитывать риск принятия ЕРО в сравнении с риском переливания крови совместно со своими врачами. Однако следует иметь в виду, что остается неопределенность в отношении величины каждого из них.

Перевод: Зиганшин Айрат Усманович.

Редактирование: Зиганшина Лилия Евгеньевна.

Координация проекта по переводу на русский язык: Кокрейн Россия на базе ФГБОУ ДПО РМАНПО. По вопросам, связанным с этим переводом, обращайтесь по адресу: cochrainerussia@gmail.com

Источник: Bohlius J, Schmidlin K, Brillant C, Schwarzer G, Trelle S, Seidenfeld J, Zwahlen M, Clarke MJ, Weingart O, Kluge S, Piper M, Napoli M, Rades D, Steensma D, Djulbegovic B, Fey MF, Ray-Coquard I, Moebus V, Thomas G, Untch M, Schumacher M, Egger M, Engert A. Erythropoietin or Darbepoetin for patients with cancer – meta-analysis based on individual patient data. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 3. Art. No.: CD007303. DOI: 10.1002/14651858.CD007303.pub2

Ссылки: <https://bit.ly/3nFwu1f> и <https://bit.ly/3ielNle>

Опубликовано с разрешения правообладателя John Wiley & Sons, Ltd



OMNIDOCTOR.RU



Эритропоэтин или дарбэпоэтин у пациентов с онкологическими заболеваниями (перевод на русский язык резюме на простом языке Кокрейновского систематического обзора)

Аннотация

Эта публикация является переводом на русский язык резюме на простом языке Кокрейновского систематического обзора «Эритропоэтин или дарбэпоэтин у пациентов с онкологическими заболеваниями». Оригинальная публикация: Tonia T, Mettler A, Robert N, Schwarzer G, Seidenfeld J, Weingart O, Hyde C, Engert A, Bohlus J. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2021, Issue 6. Art. No.: CD003407. DOI: 10.1002/14651858.CD003407.pub5

Ключевые слова: гемопоэтические факторы роста, переливание крови и компонентов, поддерживающая терапия при раке, заболевания крови, гематологические злокачественные новообразования, рак

Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer (Russian Translation of Cochrane Plain Language Summary – PLS)

Abstract

This publication is the Russian translation of the Plain Language Summary (PLS) of the Cochrane Systematic Review: Tonia T, Mettler A, Robert N, Schwarzer G, Seidenfeld J, Weingart O, Hyde C, Engert A, Bohlus J. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2021, Issue 6. Art. No.: CD003407. DOI: 10.1002/14651858.CD003407.pub5

Keywords: haematopoietic growth factors, transfusion, supportive care in cancer, blood disorders, haematological malignancies, cancer

Введение

Исследователи из Кокрейновского Сотрудничества провели обзор эффектов эпоэтина и дарбэпоэтина у людей с онкологическими заболеваниями. После поиска всех соответствующих исследований они обнаружили 91 исследование с участием 20 102 человек. Их результаты суммированы ниже.

О чем говорят эти исследования

У людей с анемией, связанной с раком:

- эпоэтин и дарбэпоэтин снижают потребность в переливании эритроцитов, однако они также повышают риск развития гипертензии, тромбоэмболических событий и смерти;
- неясно, улучшают ли эпоэтин и дарбэпоэтин качество жизни за счет ощущения меньшей усталости.

У пациентов с онкологическими заболеваниями часто бывает анемия. Она означает, что содержание эритроцитов в крови ниже нормы. Анемия может еще больше ухудшиться при лечении онкологических заболеваний, например при химиотерапии. Мерой анемии является количество гемоглобина в эритроцитах. Поскольку гемоглобин отвечает за перенос кислорода по всему организму, при анемии могут наблюдаться такие симптомы, как сильная усталость, одышка, головокружение и боль в груди. Для лечения анемии врачи часто используют переливание эритроцитов. Переливание крови может очень быстро облегчить симптомы анемии, однако оно может давать некоторые нечастые осложнения, такие как аллергические реакции или передача инфекционных заболеваний.

Эпоэтин и дарбэпоэтин относятся к группе лекарств, называемых «стимуляторами эритропоэза». Эритропоэтин – это гормон, вырабатываемый в почках, который повышает продукцию (выработку) эритроцитов. Эпоэтин и дарбэпоэтин действуют аналогично этому гормону, увеличивая число красных кровяных телец (эритроцитов), за счет чего лечат анемию. Эпоэтин и дарбэпоэтин используются не в качестве противораковой терапии, а в качестве поддерживающей терапии для лечения анемии, вызванной злокачественным новообразованием (ЗНО) или противораковой терапией. Эти препараты продаются под названиями Eprex®, Procrit®, Eprex®, Recorcom® и Aranesp® и вводятся подкожно.

Что происходит с людьми, страдающими анемией, связанной с ЗНО, которые принимают эпоэтин или дарбэпоэтин:

- Всего 25 из 100 человек, получавших эпоэтин или дарбэпоэтин, нуждались в переливании эритроцитов по сравнению с 39 из 100 человек, не получавших эпоэтин или дарбэпоэтин.
- Больше людей, получавших эпоэтин или дарбэпоэтин, умерли во время и в течение 30 дней после окончания исследования по сравнению с людьми, принимавшими плацебо или проходившими стандартное лечение. Повышенный риск для людей, принимающих эпоэтин или дарбэпоэтин, составил 17%. Всего 114 из 1 тыс. человек, получавших эпоэтин или дарбэпоэтин, умерли по сравнению с 98 из 1 тыс. человек, не получавших эпоэтин или дарбэпоэтин.

Мы не смогли определить конкретные характеристики людей или стратегии лечения, которые увеличивали или уменьшали риск смерти.

- Что касается долгосрочной выживаемости, то риск смерти у людей, принимавших эпоэтин или дарбэпоэтин, был на 5% выше, чем у людей, принимавших плацебо или получавших стандартное лечение.
- Люди, получавшие эпоэтин или дарбэпоэтин, оценили улучшение симптомов усталости в среднем на 2,08 балла по шкале от 0 до 52 баллов через 3–4 мес по сравнению с людьми, принимавшими плацебо или проходившими стандартное лечение. Однако это улучшение меньше, чем увеличение на 3,0 балла, которое считается минимально необходимым для того, чтобы пациент почувствовал разницу в ощущениях по симптомам, связанным с усталостью, при использовании этой шкалы.
- Люди, принимающие эпоэтин или дарбэпоэтин, оценили свои симптомы усталости и анемии в среднем на 6,14 баллов по шкале от 0 до 80 баллов через 3–4 мес. Считается, что это улучшение отражает положительные изменения в том, как пациенты ощущают свою усталость и симптомы, связанные с анемией, поскольку это больше, чем 4–5 пунктов увеличения, что является минимально необходимым для этой шкалы.
- Всего 7 человек из 100, принимавших эпоэтин или дарбэпоэтин, перенесли тромбоэмболические события, такие как инсульт и инфаркт миокарда, по сравнению с 5 из 100, не получавшими эпоэтин или дарбэпоэтин.
- У 6 из 100 человек, получавших эпоэтин или дарбэпоэтин, повысилось давление крови по сравнению с 4 из 100 человек, получавших плацебо или стандартное лечение.

Перевод: Лиенхард Дина Айратовна.

Редактирование: Зиганшина Лилия Евгеньевна.

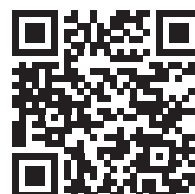
Координация проекта по переводу на русский язык: Кокрейн Россия на базе ФГБОУ ДПО РМАНПО. По вопросам, связанным с этим переводом, обращайтесь по адресу: cochraneurussia@gmail.com

Источник: Tonia T, Mettler A, Robert N, Schwarzer G, Seidenfeld J, Weingart O, Hyde C, Engert A, Bohlus J. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2021, Issue 6. Art. No.: CD003407.

DOI: 10.1002/14651858.CD003407.pub5

Ссылки: <https://bit.ly/3oM3Pd4> и <https://bit.ly/2SrnmU5>

Опубликовано с разрешения правообладателя John Wiley & Sons, Ltd



OMNIDOCTOR.RU



Российский экспертный совет по применению нового высокоселективного ингибитора тирозинкиназы Брутона занубрутиниба в лечении пациентов с рецидивом/рефрактерным течением лимфомы из клеток мантии. Обзор мероприятия

К.Д. Капланов✉

ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

21 апреля 2021 г. в Москве состоялось заседание экспертного совета, посвященного применению нового высокоселективного ингибитора тирозинкиназы Брутона занубрутиниба в лечении пациентов с рецидивом/рефрактерным течением лимфомы из клеток мантии. В заседании приняли участие ведущие российские специалисты в области онкогематологии.

Ключевые слова: лимфома из клеток мантии, ингибитор тирозинкиназы Брутона, занубрутиниб

Для цитирования: Капланов К.Д. Российский экспертный совет по применению нового высокоселективного ингибитора тирозинкиназы Брутона занубрутиниба в лечении пациентов с рецидивом/рефрактерным течением лимфомы из клеток мантии. Обзор мероприятия. Современная Онкология. 2021; 23 (2): 253–255. DOI: 10.26442/18151434.2021.2.200936

NEWS

The Russian Expert Council on the application of new highly selective inhibitor of Bruton's tyrosine kinase zanubrutinib in the treatment of patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma. Event review

Kamil D. Kaplanov✉

Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia

Abstract

The meeting of the expert council concerning the application of new highly selective inhibitor of Bruton's tyrosine kinase zanubrutinib in the treatment of patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma was held in Moscow on April 21, 2021. The leading Russian experts in the field of oncohematology took part in the meeting.

Keywords: mantle cell lymphoma, Bruton's tyrosine kinase inhibitor, zanubrutinib

For citation: Kaplanov KD. The Russian Expert Council on the application of new highly selective inhibitor of Bruton's tyrosine kinase zanubrutinib in the treatment of patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma. Event review. Journal of Modern Oncology. 2021; 23 (2): 253–255. DOI: 10.26442/18151434.2021.2.200936

В Москве 21 апреля 2021 г. состоялось заседание экспертного совета, посвященного применению нового высокоселективного ингибитора тирозинкиназы Брутона (ТКБ) занубрутиниба в лечении пациентов с рецидивом/рефрактерным течением лимфомы из клеток мантии (ЛКМ). В заседании приняли участие ведущие российские специалисты в области онкогематологии, в том числе члены Российского общества онкогематологов (РООГ) и его президиума академик И.В. Поддубная, профессор В.В. Птушкин, профессор Г.С. Тумян, профессор Е.А. Никитин, профессор Е.Е. Звонков, профессор В.Я. Мельниченко, профессор О.А. Рукавицын, профессор Ю.В. Шатохин, доцент Н.Б. Михайлова, доцент Е.А. Стадник, кандидат медицинских наук В.И. Воробьев, кандидат медицинских наук К.Д. Капланов, кандидат медицинских наук О.С. Самойлова,

кандидат медицинских наук Н.В. Медведева, а также представители компании «Нанолек».

ЛКМ составляет 3–10% всех вновь диагностируемых неходжкинских лимфом. Она является потенциально неизлечимой нозологической формой с несколькими вариантами течения, характеризуется реципрокной хромосомной транслокацией t(11;14) и гиперэкспрессией циклина D1 опухолевыми клетками. Типичный иммунофенотип представлен CD5+, CD10-/+, CD20+, CD23-/+, CD43+ и циклин D1+ -клетками В-лимфоцитами. Индекс пролиферации по Ki-67 менее 30% ассоциируется с более благоприятным прогнозом. В большинстве случаев отмечается ядерная гиперэкспрессия транскрипционного фактора SOX11 вне зависимости от уровня экспрессии циклина D1, что может использоваться для дифференциации случаев циклин D1-негативной ЛКМ от дру-

Информация об авторе / Information about the author

✉ Капланов Камил Даниялович – канд. мед. наук, зав. гематологическим отделением, ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина». E-mail: kamilos@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6574-0518

✉ Kamil D. Kaplanov – Cand. Sci. (Med.), Botkin City Clinical Hospital. E-mail: kamilos@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6574-0518

гих случаев В-клеточных лимфом. Мутация гена *TP53* чаще встречается при бластоидном варианте заболевания, характеризующемся крайне неблагоприятным прогнозом [1–3]. Отсутствие определенных стандартов терапии ЛКМ тем не менее не исключает некоторых важных принципов. Каждый случай рассматривается как потенциальный кандидат на назначение в 1-й линии режимов с высокими дозами цитарабина и последующей высокодозной консолидацией с аутотрансплантацией стволовых кроветворных клеток (ВДХ с аТГСК). Ограничения, связанные с данной стратегией, определяются возрастными и коморбидными особенностями пациента.

На экспертном совете представлены доклады профессора Г.С. Тумян о терапии ЛКМ, месте ингибиторов ТКБ и современных стратегиях в лечении заболевания, кандидата медицинских наук В.И. Воробьева о возможности применения занубрутиниба в качестве новой опции в лечении рецидива и рефрактерного течения ЛКМ, доцента Н.Б. Михайловой и кандидата медицинских наук К.Д. Капланова о сравнительной эффективности и безопасности ТКБ ингибиторов при лечении рецидива и рефрактерного течения ЛКМ у коморбидных пациентов.

В процессе экспертного совета обсуждались вопросы выбора терапии 1-й линии и возможных опций для лечения пациентов с рефрактерным и рецидивирующим течением ЛКМ, их сравнительная эффективность и безопасность.

В докладе профессора Г.С. Тумян сделан акцент на месте ингибиторов ТКБ в терапии ЛКМ. Затронуты вопросы стратификации пациентов в зависимости от течения заболевания и групп риска – индолентная, классическая и высокого риска, а также особенности некоторых вариантов, таких как MALT-мантийноклеточный и крайне неблагоприятный бластоидный. Представлен обзор завершенных и продолжающихся в настоящее время клинических исследований, предлагающих включение ингибиторов ТКБ в 1-ю линию в комбинации с ритуксимабом, в комбинации с иммунохимиотерапией перед и после ВДХ с аТГСК и с малотоксичными режимами в группе пожилых пациентов. Обсуждались результаты исследований, предлагающих *chemotherapy-free* программы 1-й линии для пожилых пациентов, включающие ингибиторы ТКБ. Стратификация пациентов актуальна и для пациентов с рецидивом и рефрактерным течением ЛКМ, несмотря на отсутствие определенности в значимости ряда факторов. Выбор терапии при неудаче индукции может зависеть от морфологического типа, распространенности опухоли, длительности ремиссии, коморбидных и возрастных факторов, наличия мутации *TP53* и скорости пролиферации [1, 2, 4, 5]. Объединенный анализ данных по эффективности ибрутиниба в группе пациентов с первым рецидивом ЛКМ говорит о возможности достижения 2-летней бессобытийной выживаемости и общей выживаемости соответственно 57 и 68%, медианы соответственно 12,8 и 25 мес. В рутинной клинической практике частота прекращения терапии ибрутинибом по причине неприемлемой токсичности достигает 25% [6, 7].

Токсичность ибрутиниба прежде всего связана с его нецелелевым ингибированием целого ряда тирозинкиназ. Более селективное ингибирование ТКБ значительно снижает токсичность ингибиторов II поколения – акалабрутиниба и занубрутиниба. Кроме того, относительно последнего выполнено прямое сравнение с ибрутинибом в группе пациентов с макроглобулинемией Вальденстрема (ASPEN) и хроническим лимфолейкозом (ALPINE), показавших меньшую частоту серьезных геморрагических осложнений, артериальной гипертензии (АГ) и фибрилляции предсердий (ФП) [8–10]. Прямые сравнения в группе ЛКМ отсутствуют.

В дискуссии после доклада профессор Г.С. Тумян поделилась своим личным опытом о работе с занубрутинибом в рамках одного из клинических исследований. Сделан акцент на хорошую переносимость терапии, но необходимость учета риска развития нейтропении [11].

В докладе кандидата медицинских наук В.И. Воробьева затронута проблема современного взгляда на важность достижения МОБ*-негативной ремиссии при ЛКМ. Отмечено, что ос-

новное улучшение в показателях выживаемости при ЛКМ от внедрения интенсифицированных опций прежде всего наблюдается в группе низкого риска. В группе высокого риска с мутацией *TP53* результаты терапии остаются крайне неудовлетворительными [2–4]. Представлен отчет по собственному исследованию эффективности терапии 106 пациентов с ЛКМ ибрутинибом в 2015–2020 гг. и соответствию полученных результатов литературным данным. Никому из пациентов терапия не отменялась по причине токсичности, коррекция дозы потребовалась 26%. Исследование эффективности занубрутиниба BGB-3111-003 показало частоту общего ответа 86,5% в когорте рецидивов ЛКМ [11]. В исследовании BGB-3111-206 включены 86 пациентов с рецидивом/рефрактерным течением ЛКМ, из которых у 27,8% определялась мутация *TP53*. Медиана беспрогрессивной выживаемости составила 22,1 мес [12]. Анализ пулированных данных 123 пациентов из двух исследований показал высокую частоту полного ответа – 74,6% в группе больных, ранее получивших одну линию терапии. Частота ФП составила 1,9%, значительных геморрагических осложнений – 2,5%, АГ ≥3-й степени – 3%. Прекращение терапии по причине нежелательных явлений – 9% случаев [11, 12].

В докладе доцента Н.Б. Михайловой приведены обзор опций и факторы, влияющие на выбор терапии при рецидиве и рефрактерном течении ЛКМ. Представлены данные фармакокинетики ингибиторов ТКБ. Двукратный пероральный прием занубрутиниба обеспечивает практически полное ингибирование ТКБ лимфоцитов периферической крови и лимфатических узлов [11]. В исследовании эффективности занубрутиниба BGB-3111-206 1-летняя беспрогрессивная выживаемость составила 76%, медиана – 22,1 мес при медиане наблюдения 18,4 мес. Подгрупповой анализ показал различия в частоте общего ответа между группами старше и моложе 65 лет, получившими более или менее 3 линий терапии до включения в исследование, а также имеющими экспрессию Ki-67 в опухолевых клетках более или менее 30% [12]. Сравнение результатов терапии рецидива и рефрактерного заболевания ЛКМ ибрутинибом, акалабрутинибом и занубрутинибом представляется сложным ввиду различий методов определения полного ответа, объема предшествующей терапии и сроков наблюдения за группами включенных пациентов [12–14].

В дискуссии после доклада профессора Г.С. Тумян затронут вопрос о причинах меньшей эффективности занубрутиниба в группе старше 65 лет, возможно, связанной с более частым прекращением терапии по причине побочных эффектов. В отчетах исследований по занубрутинибу данная информация отсутствовала.

Презентация кандидата медицинских наук К.Д. Капланова посвящена сравнительной токсичности ингибиторов ВТК. Представлены данные о меньшей кардиотоксичности акалабрутиниба и занубрутиниба в сравнении с ибрутинибом, что наиболее вероятно связано с off-target ингибированием различных киназ последним [15, 16]. В аспекте кардиотоксичности и потенциальной возможности индуцировать ФП большое значение придается CSK-киназе кардиомиоцитов, ингибирование которой наиболее представлено у ибрутиниба [17–19]. Показатель IC50 по ингибированию EGFR, ИТК, JAK3, HER2 и TEC у занубрутиниба в десятки раз выше в сравнении с ибрутинибом, что снижает представляющие интерес токсические осложнения [15, 16]. Пулированные данные по токсичности занубрутиниба собраны из 6 клинических исследований (n=682), в которых оценивалась эффективность препарата при рецидивах хронического лимфолейкоза, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфоме, ЛКМ и макроглобулинемии Вальденстрема. Частота прекращения терапии составила 38% (n=259), но у 165 (25%) пациентов причиной отмены препарата явилось прогрессирование заболевания и только у 62 (9%) – нежелательные явления. Среди нежелательных явлений, представляющих интерес: ФП – 1,9%, АГ ≥3-й степени – 3%, серьезные геморрагические явления – 2,5% [11, 12]. В исследовании ASPEN сравнивались эффективность и безопасность занубрутиниба и ибрутиниба в группе пациентов с макроглобулинемией

*МОБ – минимальная остаточная болезнь.

Вальденстрема. Частота ФП на фоне ибрутиниба составила 14%, на фоне занубрутиниба – 2% [8, 10].

В дискуссии членами экспертного совета поднят вопрос о возможном портрете пациентов с ЛКМ, для которых занубрутиниб мог бы быть наиболее приемлемой опцией. Однозначного ответа в настоящее время нет, поскольку оценка эффективности ответа в клинических исследованиях эффективности ибрутиниба, акалбрутиниба и занубрутиниба отличалась, а также различались возрастные характеристики больных и сроки их наблюдения. Вероятно, пациенты в первом рецидиве с ЛКМ и наличием кардиальной комор-

бидности будут иметь наибольшую пользу от появления данного варианта терапии. Общее мнение членов экспертного совета состояло в необходимости регистрации нового высокоселективного ТКБ ингибитора занубрутиниба на территории РФ и включении препарата в Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с ЛКМ.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares no conflict of interest.

Литература/References

1. Eskelund CW, Dahl C, Hansen JW, et al. TP53 mutations identify younger mantle cell lymphoma patients who do not benefit from intensive chemoimmunotherapy. *Blood*. 2017;130(17):1903–10. DOI:10.1182/blood-2017-04-779736; PMID: 28819011
2. Hill HA, Qi X, Jain P, et al. Genetic mutations and features of mantle cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv*. 2020;4(13):2927–38. DOI:10.1182/bloodadvances.2019001350; PMID: 32598477; PMCID: PMC7362354
3. Jain P, Wang M. Mantle cell lymphoma: 2019 update on the diagnosis, pathogenesis, prognostication, and management. *Am J Hematol*. 2019;94(6):710–25. DOI:10.1002/ajh.25487; PMID: 30963600
4. Ferrero S, Rossi D, Rinaldi A, et al. KMT2D mutations and TP53 disruptions are poor prognostic biomarkers in mantle cell lymphoma receiving high-dose therapy: a FIL study. *Haematologica*. 2020;105(6):1604–12. DOI:10.3324/haematol.2018.214056; PMID: 31537689; PMCID: PMC7271566
5. McCulloch R, Visco C, Eyre TA, et al. Efficacy of R-BAC in relapsed, refractory mantle cell lymphoma post BTK inhibitor therapy. *Br J Haematol*. 2020;189(4):684–8. DOI:10.1111/bjh.16416; PMID: 32011729
6. Rule S, Jurczak W, Jerkeman M, et al. Ibrutinib versus temsirolimus: 3-year follow-up of patients with previously treated mantle cell lymphoma from the phase 3, international, randomized, open-label RAY study. *Leukemia*. 2018;32(8):1799–803. DOI:10.1038/s41375-018-0023-2; PMID: 29572505; PMCID: PMC6087720
7. Sharman J, Kabadi SM, Clark J, Andorsky D. Treatment patterns and outcomes among mantle cell lymphoma patients treated with ibrutinib in the United States: a retrospective electronic medical record database and chart review study. *Br J Haematol*. 2021;192(4):737–46. DOI:10.1111/bjh.16922; PMID: 33095453
8. Dimopoulos M, Sanz RG, Lee HP, et al. Zanubrutinib for the treatment of MYD88 wild-type Waldenström macroglobulinemia: a substudy of the phase 3 ASPEN trial. *Blood Adv*. 2020;4(23):6009–18. DOI:10.1182/bloodadvances.2020003010; PMID: 33284944; PMCID: PMC7724905
9. Hillmen P, Brown JR, Eichhorst BF, et al. ALPINE: zanubrutinib versus ibrutinib in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Future Oncol*. 2020;16(10):517–23. DOI:10.2217/fon-2019-0844; PMID: 32207333
10. Tam CS, Opat S, D'Sa S, Jurczak W, et al. A randomized phase 3 trial of zanubrutinib vs ibrutinib in symptomatic Waldenström macroglobulinemia: the ASPEN study. *Blood*. 2020;136(18):2038–50. DOI:10.1182/blood.202006844; PMID: 32731259; PMCID: PMC7596850
11. Tam CS, Trotman J, Opat S, et al. Phase 1 study of the selective BTK inhibitor zanubrutinib in B-cell malignancies and safety and efficacy evaluation in CLL. *Blood*. 2019;134(11):851–9. DOI:10.1182/blood.2019001160; PMID: 31340982; PMCID: PMC6742923
12. Song Y, Zhou K, Zou D, et al. Treatment of Patients with Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma with Zanubrutinib, a Selective Inhibitor of Bruton's Tyrosine Kinase. *Clin Cancer Res*. 2020;26(16):4216–24. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-19-3703; PMID: 32461234
13. Byrd JC, Wierda WG, Schuh A, et al. Acalabrutinib monotherapy in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: updated phase 2 results. *Blood*. 2020;135(15):1204–13. DOI:10.1182/blood.2018884940; PMID: 31876911; PMCID: PMC7146022
14. Rule S, Dreyling M, Goy A, et al. Ibrutinib for the treatment of relapsed/refractory mantle cell lymphoma: extended 3.5-year follow up from a pooled analysis. *Haematologica*. 2019;104(5):e211–4. DOI:10.3324/haematol.2018.205229; PMID: 30442728; PMCID: PMC6518912
15. Owen C, Bernstein NL, Christofides A, Sehn LH. Review of Bruton tyrosine kinase inhibitors for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *Curr Oncol*. 2019;26(2):e233–40. DOI:10.3747/co.26.4345; PMID: 31043832; PMCID: PMC6476444
16. Tang CPS, McMullen J, Tam C. Cardiac side effects of bruton tyrosine kinase (BTK) inhibitors. *Leuk Lymphoma*. 2018;59(7):1554–64. DOI:10.1080/10428194.2017.1375110; PMID: 28901789
17. Dickerson T, Wiczer T, Waller A, et al. Hypertension and incident cardiovascular events following ibrutinib initiation. *Blood*. 2019;134(22):1919–28. DOI:10.1182/blood.2019000840; PMID: 31582362; PMCID: PMC6887116
18. Ratain MJ, Moslehi JJ, Lichter AS. Ibrutinib's Cardiotoxicity—An Opportunity for Postmarketing Regulation. *JAMA Oncol*. 2021;7(2):177–8. DOI:10.1001/jamaoncol.2020.5742; PMID: 33237281
19. Shafaattalab S, Lin E, Christidi E, et al. Ibrutinib Displays Atrial-Specific Toxicity in Human Stem Cell-Derived Cardiomyocytes. *Stem Cell Reports*. 2019;12(5):996–1006. DOI:10.1016/j.stemcr.2019.03.011; PMID: 31031187; PMCID: PMC6524928

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.06.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 12.07.2021



OMNIDOCTOR.RU

Рефрактерный метастатический колоректальный рак: вызовы и пути решения в период пандемии COVID-19

М.И. Секачева^{✉1}, А.С. Фатьянова¹, Д.А. Меретуков², А.В. Жиленкова¹, А.С. Русанов¹, А.А. Рожков¹, А.А. Гурьянова¹, Н.Н. Багмет³

¹ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Россия

Аннотация

Колоректальный рак (КРР) – одно из ведущих онкологических заболеваний по распространенности и смертности. Почти 1/4 пациентов с КРР при первичном обращении имеют метастазы. Выживаемость этой группы пациентов остается невысокой. С наступлением пандемии COVID-19 онкологические пациенты столкнулись с затруднениями в получении диагностики или лечения, что потенциально может привести к росту выявленных на поздней стадии опухолей и увеличению смертности. Подобная ситуация потребовала изменений в подходах к лечению онкологических пациентов – замена препаратов на таблетированные формы, схемы с большими интервалами и многое другое. Известно, что около 50% пациентов с метастатическим КРР доживают в удовлетворительном состоянии до 3-й и более линии лекарственной терапии. Одним из основных препаратов для этой категории пациентов является регорафениб, который благодаря таблетированной форме стал особенно актуален в пандемию COVID-19. В многочисленных клинических исследованиях препарат показал повышение общей выживаемости пациентов с хорошим профилем безопасности. Кроме того, накапливаются данные о влиянии регорафениба на чувствительность опухоли к терапии препаратами платины, иринотеканом и ингибиторами EGFR.

Ключевые слова: колоректальный рак, COVID-19, химиотерапия, таргетная терапия, регорафениб

Для цитирования: Секачева М.И., Фатьянова А.С., Меретуков Д.А., Жиленкова А.В., Русанов А.С., Рожков А.А., Гурьянова А.А., Багмет Н.Н. Рефрактерный метастатический колоректальный рак: вызовы и пути решения в период пандемии COVID-19. Современная Онкология. 2021; 23 (2): 256–259. DOI: 10.26442/18151434.2021.2.200904

Колоректальный рак (КРР) – одно из ведущих онкологических заболеваний по распространенности и смертности в мире и Российской Федерации. Согласно данным GLOBOCAN 2018, КРР занимает 4-е место по заболеваемости и 3-е место по смертности в мире [1]. Если суммировать данные по раку ободочной кишки и раку прямой кишки, то КРР в РФ по данным 2019 г. занимает 3-е место по заболеваемости и 2-е место по смертности как среди мужчин, так и среди женщин, что некоторым образом отличается от общемировых данных. В 2019 г. в РФ было выявлено 77 тыс. случаев КРР, а число умерших достигло порядка 40 тыс. человек [2].

Несмотря на стремление к выявлению КРР на ранней стадии, около 24% впервые выявленных случаев все еще прихо-

дится на стадии IVA и IVB [3]. Кроме того, пациенты с локализованными стадиями имеют риск рецидива в течение 5 лет: для I стадии – 5%, для II стадии – 12%, для III стадии – 33% [4]. Пятилетняя выживаемость для впервые выявленного метастатического КРР (мКРР) составляет, по американским данным, 14% против 71% для местно-распространенной и 90% для локализованной стадий соответственно [5]. Медиана общей выживаемости (ОВ) пациентов с мКРР в клинических испытаниях составляет около 30 мес [6]. Стоит отметить, что в общей популяции пациентов этот показатель может быть существенно меньше, так как вовлеченные в клинические испытания пациенты составляют от 2,5 до 20% всех пациентов с онкологическими заболеваниями в зависимости от страны и но-

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Секачева Марина Игоревна – д-р мед. наук, проф., дир. Института персонализированной медицины ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: sekach_rab@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6589-2164

Фатьянова Анастасия Сергеевна – канд. мед. наук, доц. каф. онкологии, радиотерапии и пластической хирургии ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-5004-8307

Меретуков Даур Анзорович – клинический ординатор ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0002-9050-0679

Жиленкова Ангелина Владимировна – студентка 5-го курса Международной школы «Медицина будущего» ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-0060-2197

Русанов Александр Сергеевич – клинический ординатор каф. онкологии, радиотерапии и пластической хирургии ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-0658-9130

Рожков Александр Александрович – клинический ординатор каф. онкологии, радиотерапии и пластической хирургии, младший научный сотрудник НЦМУ ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-6520-3031

Гурьянова Анастасия Андреевна – студентка 5-го курса Международной школы «Медицина будущего» ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-6589-2164

Багмет Николай Николаевич – д-р мед. наук, глав. науч. сотр. отд.-ния хирургии печени, желчных путей и поджелудочной железы ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского». ORCID: 0000-0001-8325-4409

✉ Marina I. Sekacheva – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: sekach_rab@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6589-2164

Anastasia S. Fatyanova – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-5004-8307

Daur A. Meretukov – Clinical Resident, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-9050-0679

Angelina V. Zhilenkova – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-0060-2197

Aleksandr S. Rusanov – Clinical Resident, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-0658-9130

Aleksandr A. Rozhkov – Clinical Resident, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-6520-3031

Anastasiia A. Guryanova – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-6589-2164

Nikolay N. Bagmet – D. Sci. (Med.), Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery. ORCID: 0000-0001-8325-4409

Refractory metastatic colorectal cancer: challenges and solutions during the COVID-19 pandemic

Marina I. Sekacheva^{✉1}, Anastasia S. Fatyanova¹, Daur A. Meretukov², Angelina V. Zhilenkova¹, Aleksandr S. Rusanov¹, Aleksandr A. Rozhkov¹, Anastasiia A. Guryanova¹, Nikolay N. Bagmet³

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

³Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery, Moscow, Russia

Abstract

Colorectal cancer (CRC) is one of the leading cancers in terms of prevalence and mortality. Almost 1/4 of patients with CRC have metastases at the initial presentation. The survival rate of this group of patients remains low. With the onset of the COVID-19 pandemic, cancer patients have faced difficulties in getting diagnosis or treatment, which could potentially lead to an increase in late-stage tumors and mortality. This situation required changes in approaches to the treatment of cancer patients, such as replacing drugs with tablet forms, schemes with long intervals, and much more. It is known that about 50% of patients with metastatic colorectal cancer survive in satisfactory condition until the 3rd line drug therapy or longer. One of the main drugs for this category of patients is regorafenib, which, thanks to the tablet formulation, has become especially important in the COVID-19 pandemic. In numerous clinical studies, the drug showed an increase in patient overall survival and good safety profile. In addition, there is growing evidence of the effect of regorafenib on tumor sensitivity to treatment with platinum drugs, irinotecan, and EGFR inhibitors.

Keywords: colorectal cancer, COVID-19, chemotherapy, targeted therapy, regorafenib

For citation: Sekacheva MI, Fatyanova AS, Meretukov DA, Zhilenkova AV, Rusanov AS, Rozhkov AA, Guryanova AA, Bagmet NN. Refractory metastatic colorectal cancer: challenges and solutions during the COVID-19 pandemic. *Journal of Modern Oncology*. 2021; 23 (2): 256–259. DOI: 10.26442/18151434.2021.2.200904

зологии [7]. В ретроспективном исследовании С. Pericay и соавт. испанского канцер-регистра за 2011–2015 гг. было показано, что медиана ОВ составляет около 25 мес для левосторонней локализации и 18 мес для правосторонней локализации (отношение рисков – ОР 0,634, $p < 0,001$) [8].

В 2020 г. человечество столкнулось с новым вызовом – пандемией COVID-19, что стало большим испытанием для систем здравоохранения во всем мире. Согласно докладу министра здравоохранения РФ, несмотря на пандемию COVID-19, в 2020 г. ни одна онкологическая койка в РФ не была перепрофилирована под иные нужды, что позволило оказывать медицинскую помощь данной категории пациентов в полном объеме. Заверяется, что благодаря этому и Национальному проекту «Здравоохранение» смертность от онкологических заболеваний в 2020 г. снизилась на 1,5% [9]. Однако при этом была в значительной степени нарушена работа первичного звена и стационаров, приостановлены программы диспансеризации и затруднено проведение клинических исследований [10].

Важно отметить, что в мире и РФ наблюдалась общая тенденция: немалое число пациентов из-за страха перед инфицированием COVID-19 или из-за ограничительных мер не получили необходимого лечения или диагностические процедуры. Из-за этого, к примеру, в Нидерландах в 2020 г. на 26% снизилось число постановок диагнозов онкологических заболеваний, кроме рака кожи, и на 60% – рака кожи в сравнении с 2019 г. [11]. Согласно опросу 1273 человек, проведенному в 2020 г. российской организацией пациентов «Здравствуй», около 11% онкологических пациентов были вынуждены сменить место лечения, 15% столкнулись с остановкой лечения и около 15% самостоятельно решили прекратить лечение [12]. Высказываются опасения, что нас ждет рост смертности и уменьшение 5-летней выживаемости из-за ухудшения работы скрининговых программ и отложенных случаев лечения ранних стадий, что может привести к увеличению доли пациентов с отдаленными метастазами [13, 14].

В начале пандемии многие страны в связи с информацией о более тяжелом течении коронавирусной инфекции у онкологических пациентов старались отложить лечение пациентов с КРР, распределяя по категориям срочности согласно реко-

мендациям профессиональных сообществ, таких как ESMO (European Society of Medical Oncology) [15]. К примеру, в Великобритании значительная часть личных встреч с врачом была виртуализирована с целью защиты пациентов и врачей от воздействия вирусной инфекции. Были организованы консультации по телефону для обсуждения нежелательных явлений и дальнейшего плана ведения больного. В качестве скрининга использовался иммунохимический тест на скрытую кровь (fecal immunochemical test – FIT). Пациенты с высоким подозрением на КРР приглашались на прием в клинику после оценки риска под руководством консультанта. Подобный подход позволил проводить сортировку пациентов и оптимизировать маршрутизацию из первичного звена в специализированные центры в период пандемии COVID-19 [16]. Однако по мере накопления данных было определено, что при соблюдении надлежащих противоопухолевых лечение, в том числе химиотерапия, таргетная и иммунотерапия, должно проводиться без замедления, так как польза от лечения существенно превышает риски при инфицировании COVID-19 [17, 18].

Несмотря на пандемию, в 2020–2021 гг. продолжилось совершенствование оказания онкологической помощи в РФ в ходе Национального проекта «Здравоохранение». В России к концу 2021 г. закончится внедрение обновленных клинических рекомендаций, и лечение на их основе станет обязательным в соответствии с Федеральным законом №489 от 25.12.2018¹. Это позволит приблизить лечение пациентов к уровню клинических испытаний путем использования оптимизированных схем химиотерапии, циторедуктивных вмешательств, а также таргетных препаратов, моноклональных антител и иммунотерапии. В настоящее время около 50% пациентов с мКРР доходят как минимум до 3-й линии терапии в сохранном статусе, что открывает новые возможности для лечения [19]. Для этих больных возможно лечение различными инновационными препаратами, в зависимости от предлежности пациента и молекулярного типа опухоли. К таким препаратам относятся: регорафениб, ингибиторы контрольных точек иммунитета и некоторые другие. Кроме того, исследуются такие препараты, как ингибиторы NTRK, HER2, новейшие VEGF-ингибиторы, онколитические вирусы и

¹Федеральный закон от 25.12.2018 №489-ФЗ «О внесении изменений в статью 40 Федерального закона „Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации“ и Федеральный закон „Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации“ по вопросам клинических рекомендаций» (Официальный интернет-портал правовой информации Российской Федерации). Режим доступа: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201812250098>. Ссылка активна на 07.05.2021.

CAR-T [20]. Таким образом, для пациентов с рефрактерным мКРП появляется все больше опций для увеличения продолжительности и улучшения качества жизни.

Одним из наиболее широко используемых в 3-й линии препаратов для лечения мКРП является регорафениб. Пероральная форма препарата делает удобным его амбулаторное применение, что стало особенно актуальным в пандемию COVID-19, и подчеркивает важность грамотного наблюдения и дозирования. Регорафениб представляет собой низкомолекулярный пероральный мультикиназный ингибитор, одобренный Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США в 2012 г. Согласно рекомендациям ESMO по лечению мКРП регорафениб включен в терапию 3-й линии с целью контроля прогрессирования заболевания и циторедукции опухоли. Он показан пациентам с мутациями RAS или BRAF, ранее получавшим химиотерапию (фторпиримидинами, оксалиплатином, иринотеканом) и терапию бевацизумабом, а также пациентам с RAS дикого типа, ранее получавшим антитела к EGFR [21]. Противоопухолевое действие регорафениба заключается в ингибировании множества мембраносвязанных и внутриклеточных киназ, участвующих в ангиогенезе опухоли (VEGFR1, -2, -3; TIE2), метастазировании (VEGFR3, PDGFR, FGFR), онкогенезе (KIT, RET, RAF) и опухолевым иммунитетом (CSF1R) [22].

Эффективность препарата была доказана в крупных рандомизированных слепых плацебо-контролируемых клинических исследованиях фазы III CORRECT (n=760) и CONCUR (n=204), которые показали, что добавление монотерапии регорафенибом к оптимальной поддерживающей терапии по сравнению с добавлением плацебо значительно увеличивало медиану ОВ до 2,5 мес и медиану выживаемости без прогрессирования (ВБП) до 1,5 мес [23, 24]. При этом основное действие препарата заключалось в стабилизации заболевания, а не в уменьшении размеров опухоли. Открытое исследование фазы IIb CONSIGN (n=2872) подтвердило результаты двух рандомизированных исследований с показателем медианы ВБП 2,7 мес. Сопоставимые результаты ОВ были представлены в исследованиях REBECCA и CORRELATE, где данный показатель составил 5,6–6,5 мес [25–27]. В исследовании CORRECT при анализе подгрупп по первичной локализации очага ОВ была выше у пациентов с раком толстой кишки (подгруппа 1) [ОР 0,70; 95% доверительный интервал – ДИ 0,56–0,89; n=495], чем с раком прямой кишки (подгруппа 2) [ОР 0,95; 95% ДИ 0,63–1,44; n=220]. Тем не менее следует отметить, что в подгруппе 2 изначально было большее число пациентов в группе плацебо, что может объяснить низкие значения ОВ в подгруппе рака прямой кишки [23].

При изучении профиля безопасности регорафениба в исследовании CORRECT у пациентов с мКРП было показано, что наиболее частыми (возникающими более чем у 20% пациентов) нежелательными явлениями (НЯ) были утомляемость, кожная реакция рук и ног (включая ладонно-подошвенный синдром), диарея, анорексия, гипертония, изменения голоса, оральная мукозит. Среди отклонений в лабораторных показателях отмечались тромбоцитопения, гипербилирубинемия, гипохлоремия, повышение трансаминаз, анемия и протеинурия [28]. Хотя в данном исследовании не отмечалось ни одного летального случая по причине тяжелого лекарственного поражения печени, в Японии и США рекомендуется мониторинг функции печени до и во время лечения. В связи с возникновением НЯ может потребоваться снижение дозировки, прерывание или полная отмена терапии регорафенибом. Тем не менее стоит отметить, что регорафениб имеет хорошо управляемый профиль безопасности, снижение дозы препарата напрямую связано со снижением частоты НЯ.

Токсичность препаратов, связанная с их схемой применения, ограничивает их использование в клинической практике. Именно поэтому для оптимизации терапии регорафенибом было разработано несколько стратегий дозирования. Рандомизированное исследование ReDOS фазы II показало, что стратегия увеличения дозы регорафениба обеспечила аналогичную эффективность препарата с улучшенными результатами безопасности [29]. Так, в России в соответствии рекомендациям RUSSCO 2020 г. по лечению рака ободочной кишки и ректосигмоидного соединения при мКРП применяется следующая схема: 160 мг/сут внутрь однократно в 1–21-й дни, затем 1 нед перерыва; а при ее непереносимости: 80 мг/сут внутрь – 1-я неделя, 120 мг/сут внутрь – 2-я неделя, 160 мг/сут внутрь – 3-я неделя, затем 1 нед

перерыва. При этом эскалация дозы возможна только при удовлетворительной переносимости препарата [30].

Высокий риск возникновения НЯ при приеме препаратов, применяемых для лечения онкологических заболеваний, требует аргументированного назначения и персонализированного подхода к каждому пациенту. С этой целью были проведены исследования для поиска потенциальных маркеров или параметров прогнозирования результатов лечения регорафенибом. Так, в ретроспективном исследовании RadioCORRECT было показано, что применение критериев RECIST 1.1 и оценка изменения суммы диаметров целевых очагов поражения (от исходного уровня до 8-й недели) с помощью компьютерной томографии с контрастированием предсказывают благоприятные исходы при применении регорафениба [31]. Другой ретроспективный анализ исследования CORRECT показал устойчивое преимущество регорафениба по сравнению с плацебо на основании статуса мутации KRAS и PIK3CA [32]. При оценке прогностических маркеров мКРП было показано, что высокие исходные уровни циркулирующей ДНК и уровни интерлейкина-8 и PIGF в плазме могут быть прогностически неблагоприятными для клинических исходов при приеме регорафениба (значение *p* недоступно). Кроме того, было обнаружено, что повышенные уровни некоторых белковых маркеров были связаны с более низкими ОВ (Ang-2 и VEGF-A) и ВБП (Ang-2 и VEGF-A, IGFBP-2, интерлейкин-8, фактор фон Виллебранда); все *p*<0,05 [33].

При изучении клинических и молекулярных различий у пациентов с рефрактерным раком толстой кишки, имевших положительные результаты от лечения регорафенибом, было выявлено, что положительную значимость могут иметь мутации APC (*p*<0,05) и FGFR1. Кроме того, мутации SMAD4 и TGF- β были связаны с ухудшением ВБП после лечения регорафенибом [34].

В другом исследовании изучалась значимость гистологического подтипа опухоли на прогноз лечения регорафенибом. В результате было выявлено, что эффективность терапии при немущинозном подтипе аденокарциномы была значительно большей, чем при мущинозном подтипе (43,4% против 5,6% соответственно, *p*=0,003) [35].

Интересно отметить, что в одном из анализов исследования CORRECT показано, что пациенты с НЯ в виде кожной реакции рук и ног имели большую ОВ (9,5 мес против 4,7 мес; ОР 0,41; 95% ДИ 0,32–0,53) и ВБП (3,4 мес против 1,8 мес; ОР 0,54; 95% ДИ 0,45–0,66), чем пациенты без данной НЯ. Это свидетельствует о том, что данный признак может являться сурrogатным маркером эффективности препарата. Тем не менее клиническая значимость, если таковая имеется, этих и других маркеров при применении регорафениба требует дальнейших исследований [36].

Накапливаются данные о влиянии регорафениба на чувствительность опухоли к различного рода терапии. К примеру, в литературе имеются данные о потенциальной эффективности возобновления химиотерапии на основе оксалиплатина и иринотекана после приема регорафениба [37]. Данные, позволяющие сформулировать эту гипотезу, были представлены в многоцентровом исследовании комбинаций регорафениба и химиотерапии у 45 пациентов, которое показало, что регорафениб увеличивал воздействие как иринотекана, так и его метаболита SN-38 [38]. Кроме того, было проведено исследование фазы II REVERCE, где сравнивали последовательность назначения регорафениба и цетуксимаба в схеме терапии 3-й линии у пациентов с KRAS дикого типа с ранее леченным мКРП. Авторы сообщили о лучшей медиане ОВ пациентов при приеме регорафениба до цетуксимаба, чем обратной последовательности: 17,4 мес против 11,6 мес соответственно (ОР 0,61; 95% ДИ 0,39–0,96; *p*=0,0293), а также медиане ВБП: 9,0 мес против 7,1 мес соответственно (ОР 0,55; 95% ДИ 0,34–0,90; *p*=0,015) [39]. Эти результаты привели к предположению о том, что регорафениб потенциально может влиять на биологию опухоли, восстанавливая чувствительность к последующему назначению ингибиторов EGFR. Отдельные работы с описанием клинических случаев у пациентов с мКРП выдвигают предположение о возможной эффективности данного подхода к лечению [40].

Заключение

Пандемия вирусной инфекции, охватившая земной шар в 2020 г., существенно изменила подход к здравоохранению в целом и к обеспечению онкологической помощи в частно-

сти. Перегруженность систем здравоохранения, снижение доступности специализированной медицинской помощи и программ диспансеризации, ограничения передвижения заставили модифицировать тактику лечения некоторых заболеваний. Наличие в арсенале таблетированных препаратов, таких как регорафениб, может существенно улучшить прогноз и качество жизни пациентов, в том числе в условиях пандемии. Однако необходимо помнить о профилактике нежелательных явлений, подборе оптимального режима дозирования и своевременности назначения данной терапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Вклад авторов. М.И. Секачева: выработка общей концепции статьи, поиск литературы, написание текста рукописи,

редактура; А.С. Фатьянова: поиск литературы, написание текста, редакция; Д.А. Меретуков: поиск литературы, написание текста, редакция; А.В. Жиленкова: поиск литературы, написание текста; А.С. Русанов: поиск литературы, написание текста; А.А. Рожкова: поиск литературы, написание текста; А.А. Гурьянова: поиск литературы, написание текста; Н.Н. Багмет: выработка общей концепции статьи, поиск литературы, редакция.

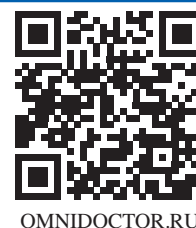
Authors' contributions. M.I. Sekacheva: development of the general concept of the article, literature search, writing the text of the manuscript, editing; A.S. Fatyanova: literature search, text writing, editing; D.A. Meretukov: literature search, text writing, editing; A.V. Zhilenkova: literature search, text writing; A.S. Rusanov: literature search, text writing; A.A. Rozhkova: literature search, text writing; A.A. Guryanova: literature search, text writing; N.N. Bagmet: development of the general concept of the article, literature search, editing.

Литература/References

- Rawla P, Sunkara T, Barsouk A. Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Prz Gastroenterol.* 2019;14(2):89-103. DOI:10.5114/pg.2018.81072
- Эпидемиология новообразований в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНМО им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020; с. 14, 135-6 [Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Ed. AD Kaprin, VV Starinskii, AO Shakhzadova. Moscow: Herten Moscow Oncology Research Institute, 2020; p. 14, 135-6 (in Russian)].
- Biller LH, Schrag D. Diagnosis and Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: A Review. *JAMA.* 2021;325(7):669-85. DOI:10.1001/jama.2021.0106
- Osterman E, Glimelius B. Recurrence Risk After Up-to-Date Colon Cancer Staging, Surgery, and Pathology: Analysis of the Entire Swedish Population. *Dis Colon Rectum.* 2018;61(9):1016-25. DOI:10.1097/DCR.0000000000001158. Erratum in: *Dis Colon Rectum.* 2020;63(3):e36-e37.
- Wang J, Li S, Liu Y, et al. Metastatic patterns and survival outcomes in patients with stage IV colon cancer: A population-based analysis. *Cancer Med.* 2020;9(1):361-73. DOI:10.1002/cam4.2673
- Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz HJ, et al. Effect of First-Line Chemotherapy Combined With Cetuximab or Bevacizumab on Overall Survival in Patients With KRAS Wild-Type Advanced or Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017;317(23):2392-401. DOI:10.1001/jama.2017.7105
- Fouad MN, Lee JY, Catalano PJ, et al. Enrollment of patients with lung and colorectal cancers onto clinical trials. *J Oncol Pract.* 2013;9(2):e40-7. DOI:10.1200/JOP.2012.000598
- Pericay C, Gallego Plazas J, Montes AFF, et al. *J Clin Oncol.* 2018;36(15 Suppl.):e18731.
- В России в 2020 году снизилась смертность от онкозаболеваний (Информационный портал газеты «Известия»). Режим доступа: <https://iz.ru/1147947/2021-04-07/v-rossii-v-2020-godu-snizilas-smernost-ot-onkozabolevanii>. Ссылка активна на 07.05.2021 [In Russia, mortality from cancer has decreased in 2020 (Information portal of the Izvestia newspaper). Available at: <https://iz.ru/1147947/2021-04-07/v-rossii-v-2020-godu-snizilas-smernost-ot-onkozabolevanii>. Accessed: 07.05.2021 (in Russian)].
- Федянин М.Ю. Ведение больных раком толстой кишки в условиях эпидемии коронавирусной инфекции. *Медицинский совет.* 2020;9:213-24 (in Russian). DOI:10.21518/2079-701X-2020-9-213-224
- Dinnmohamed AG, Visser O, Verhoeven RHA, et al. Fewer cancer diagnoses during the COVID-19 epidemic in the Netherlands. *Lancet Oncol.* 2020;21(6):750-1. DOI:10.1016/S1473-2324(20)30265-5. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2020; PMID: 32359403; PMCID: PMC7252180.
- Опрос: со сменой медучреждения из-за карантина столкнулись 11% онкопациентов. Режим доступа: <https://vademec.ru/news/2020/06/19/opros-so-smenoy-meduchrezhdeniya-iz-za-karantina-po-koronavirusu-stolkulis-11-onkopatsientov/> Ссылка активна на 07.05.2021 [Poll: 11% of cancer patients faced a change of medical facility due to quarantine. Available at: <https://vademec.ru/news/2020/06/19/opros-so-smenoy-meduchrezhdeniya-iz-za-karantina-po-koronavirusu-stolkulis-11-onkopatsientov/>. Accessed: 07.05.2021 (in Russian)].
- COVID: More Cancers Being Diagnosed at Later Stages (HealthDay News, WebMD). Available at: <https://www.webmd.com/lung/news/20210401/covid-more-cancers-being-diagnosed-at-later-stages1>. Accessed: 07.05.2021.
- Maringe C, Spicer J, Morris M, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on cancer deaths due to delays in diagnosis in England, UK: a national, population-based, modelling study. *Lancet Oncol.* 2020;21(8):1023-34. DOI:10.1016/S1473-2324(20)30388-0. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2021;22(1):e5.
- ESMO management and treatment adapted recommendations in the COVID-19 era: colorectal cancer (CRC). Available at: <https://www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic/gastrointestinal-cancers-colorectal-cancer-crc-in-the-covid-19-era>. Accessed: 07.05.2021.
- British Society of Gastroenterology (2020) Joint ACPGBI, BSG and BSGAR considerations for adapting the rapid access colorectal cancer pathway during COVID-19 pandemic. Available at: <https://www.bsg.org.uk/covid-19-advice/covid-19-advice-for-healthcare-professionals/joint-acgbgi-bsg-and-bsgar-considerations-for-adapting-the-rapid-access-colorectal-cancer-pathway-during-covid-19-pandemic>. Accessed: 06.05.2020.
- Ascierto PA. Experience in using oncology drugs in patients with COVID-19. In: Proceedings of the Annual Meeting of the American Association for Cancer Research 2020. 2020, Apr 27–28 and Jun 22–24. Philadelphia (PA): AACR. *Cancer Res.* 2020;80(16 Suppl.):Abstract nr CT405.
- Lee LY, Cazier JB, Angelis V, et al. UK Coronavirus Monitoring Project Team, Kerr R, Middleton G. COVID-19 mortality in patients with cancer on chemotherapy or other anticancer treatments: a prospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10241):1919-26. DOI:10.1016/S0140-6736(20)31173-9. Erratum in: *Lancet.* 2020;396(10250):534. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6282554/>
- Ducreux M, Malka D, Mendiboure J, et al. Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD) 2000–05 Collaborative Group. Sequential versus combination chemotherapy for the treatment of advanced colorectal cancer (FFCD 2000–05): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2011;12(11):1032-44. DOI:10.1016/S1473-2324(11)70199-1.
- Lam M, Lum C, Latham S, et al. Refractory Metastatic Colorectal Cancer: Current Challenges and Future Prospects. *Cancer Manag Res.* 2020;12:5819-30. DOI:10.2147/CMAR.S213236
- Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2016;27(8):1386-422.
- Grothey A, Prager G, Yoshino T. The Mechanism of Action of Regorafenib in Colorectal Cancer: A Guide for the Community Physician. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2019;17 Suppl. 12(8):1-19.
- Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2013;381(9863):303-12.
- Li J, Qin S, Xu R, et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(6):619-29.
- Van Cutsem E, Ciardiello F, Seitz JF, et al. CONSIGN: an open-label phase 3b study of regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) who failed standard therapy [abstract no. 2139]. *Eur J Cancer.* 2015;51(Suppl. 3):S378-9.
- Adenis A, de la Fouchardiere C, Paule B, et al. Survival, safety, and prognostic factors for outcome with regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies: results from a multicenter study (REBECCA) nested within a compassionate use program. *BMC Cancer.* 2016;16:412.
- O'Connor JM, Ohler L, Scheithauer W, et al. Real-world dosing of regorafenib in metastatic colorectal cancer (mCRC): interim analysis from the prospective, observational CORRELATE study [abstract no. PD-025]. *Ann Oncol.* 2017;28(Suppl. 3):10.
- Dhillon S. Regorafenib: A Review in Metastatic Colorectal Cancer. *Drugs.* 2018;78(11):1133-44.
- Bekaii-Saab TS, Ou FS, Ahn DH, et al. Regorafenib dose-optimisation in patients with refractory metastatic colorectal cancer (ReDOS): a randomised, multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2019;20(8):1070-82.
- Федянин М.Ю., Ахасов С.И., Болотина Л.В., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки и ректосигмоидного соединения. *Эпидемиология и профилактика.* 2020;10(32-1):350-91 [Fedianin M, Achasov SI, Bolotina LV, et al. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniiu raka obodochnoi kishki i rektosigmoidnogo soedineniya. *Zhukhachevskiy ophukhki.* 2020;10(32-1):350-91 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2020-10-32-22
- Riccotta R, Verrioli A, Ghezzi S, et al. Radiological imaging markers predicting clinical outcome in patients with metastatic colorectal carcinoma treated with regorafenib: post hoc analysis of the CORRECT phase III trial (RadioCORRECT study). *ESMO Open.* 2016;1(6):e000111.
- Tabernero J, Lenz HJ, Siena S, et al. Analysis of circulating DNA and protein biomarkers to predict the clinical activity of regorafenib and assess prognosis in patients with metastatic colorectal cancer: a retrospective, exploratory analysis of the CORRECT trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(8):937-48.
- Teufel M, Kalmus J, Rutstein MD, et al. Analysis of plasma protein biomarkers from the phase 3 CONCUR study of regorafenib in Asian patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) [abstract no. 672]. *J Clin Oncol.* 2016;34(4 Suppl.).
- Lee MS, Cho HJ, Hong JY, et al. Clinical and molecular distinctions in patients with refractory colon cancer who benefit from regorafenib treatment. *Ther Adv Med Oncol.* 2020;12:1758835920965842. DOI:10.1177/1758835920965842
- Ayhan M, Turan N, Köstek O, et al. Does the efficacy of regorafenib differ in chemotherapy refractory metastatic colorectal cancer patients who had mucinous pathology compared to those who had non-mucinous pathology? *Curr Probl Cancer.* 2021;45(3):100670. DOI:10.1016/j.cuprob.2020.100670
- Grothey A, Huang L, Wagner A, et al. Hand-foot skin reaction (HFSR) and outcomes in the phase 3 CORRECT trial of regorafenib for metastatic colorectal cancer (mCRC) [abstract no. 3551]. *J Clin Oncol.* 2017;35(15 Suppl.).
- Bertocchi P, Arnoldi F, Prochilo T, et al. Chemotherapy rechallenge after regorafenib treatment in metastatic colorectal cancer: still hope after the last hope? *J Chemother.* 2017;29(2):102-5. DOI:10.1080/1120009X.2016.1247205
- Schultheis B, Folprecht G, Kuhlmann J, et al. Regorafenib in combination with FOLFOX or FOLFIRI as first- or second-line treatment of colorectal cancer: results of a multicenter, phase Ib study. *Ann Oncol.* 2013;24(6):1560-7.
- Shitara K, Yamanka T, Denda T, et al. REVERSE: a randomized phase II study of regorafenib followed by cetuximab versus the reverse sequence for previously treated metastatic colorectal cancer patients. *Ann Oncol.* 2019;30(2):259-65.
- Hubbard JM. Cases in the Management of Metastatic Colorectal Cancer: Rechallenging With Chemotherapy After Regorafenib in a Patient With RAS/BRAF Wild-Type Disease. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2021;19(4 Suppl. 12).

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.05.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 12.07.2021



Опыт работы отделения хирургического лечения опухолей костей и мягких тканей в период пандемии COVID-19

А.В. Бухаров, В.А. Державин, А.В. Ядрина[✉], Д.А. Ерин

Московский научный исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

С декабря 2019 г. новое заболевание коронавирусом (COVID-19) обрушилось на весь мир, в результате чего Всемирная организация здравоохранения объявила его пандемией. С появлением и распространением новой инфекции отмечено беспрецедентное давление на систему здравоохранения во всем мире. Временные ограничения, связанные с получением плановой помощи, затронули и группу риска – онкологических больных, так, часть стационаров закрылась на карантин. Нарушение сроков как системного лекарственного, лучевого, так и хирургического лечения онкологических больных могло привести к прогрессированию опухолевого процесса и гибели больного. В связи со сложившейся ситуацией медикам пришлось оперативно менять тактику ведения онкологических больных из-за отсутствия точных данных, на основании которых можно определить оптимальный подход к применению терапии, приходилось принимать решения в условиях нехватки данных. В статье представлен опыт лечения 113 пациентов в условиях отделения хирургического лечения опухолей костей и мягких тканей Национального медицинского исследовательского центра радиологии Минздрава России в период первой волны пандемии с 30 марта по 1 июля 2020 г. Хирургическое лечение проведено 103 пациентам. За период нахождения в стационаре у 11 пациентов выявлены признаки коронавирусной инфекции. Из них у 10 пациентов коронавирусная инфекция диагностирована в послеоперационном периоде. По данным проведенного исследования внутрибольничная заболеваемость COVID-19 составляет 10%. При своевременной диагностике и проведении специализированного лечения показатель выживаемости составил 100% в приведенном примере. Следовательно, при соблюдении эпидемиологических мер на всех этапах госпитализации возможно проводить плановое хирургическое лечение пациентам с первичным и вторичным поражением костей и мягких тканей. Однако принятие решений о проведении плановой операции во время пандемии должно быть индивидуальным для каждого больного.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, онкология, пандемия, саркома, пневмония, компьютерная томография, онкоортопедическая патология

Для цитирования: Бухаров А.В., Державин В.А., Ядрина А.В., Ерин Д.А. Опыт работы отделения хирургического лечения опухолей костей и мягких тканей в период пандемии COVID-19. Современная Онкология. 2021; 23 (2): 260–262.

DOI: 10.26442/18151434.2021.2.200735

Введение

SARS-CoV-2 – это РНК-содержащий β -коронавирус семейства *Coronaviridae*, который открыт в конце 2019 г. в Китае. Он способен вызвать у человека острое респираторное инфекционное заболевание COVID-19 (COroonaVIrus Disease 2019).

С появлением и распространением новой инфекции SARS-CoV-2 отмечается беспрецедентное давление на систему здравоохранения во всем мире. Из-за большого числа заболевших возникла необходимость перепрофилирования специализированных стационаров в инфекционные, также для предотвращения распространения заболевания часть плановых стационаров закрылась на карантин. В связи с этим осуществление плановой медицинской помощи, в том числе и специализированной онкологической, пришлось видоизме-

нить. С одной стороны, в условиях пандемии необходимо обезопасить онкологического пациента от заражения COVID-19, с другой – вовремя оказать ему необходимую медицинскую помощь. Нарушение сроков как системного лекарственного, лучевого, так и хирургического лечения онкологических больных может стать причиной прогрессирования опухолевого процесса и привести к гибели больного [1].

Цель исследования – проведение анализа рисков заболеваемости SARS-CoV-2 среди пациентов с онкоортопедической патологией в течение периода госпитализации для получения планового медицинского лечения основного заболевания и 14 дней после выписки. Выявление возможных рисков респираторных осложнений позволит своевременно скорректировать противовирусную терапию в последующем.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Ядрина Анна Викторовна – канд. мед. наук, врач-онколог группы по лечению опухолей мягких тканей и костей МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: anna_16.06@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7944-3108; SPIN-код: 9058-3922; Author ID: 951165

Бухаров Артем Викторович – канд. мед. наук, зав. группой по лечению опухолей мягких тканей и костей МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: artembuharov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2976-8895; SPIN-код: 8349-0930; Author ID: 725896

Державин Виталий Андреевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. группы по лечению опухолей мягких тканей и костей МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: osteosa@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4385-9048; SPIN-код: 1811-2737; Author ID: 803389

Ерин Дмитрий Алексеевич – врач-онколог группы по лечению опухолей мягких тканей и костей МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: erindmal@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3501-036X; SPIN-код: 1769-2667; Author ID: 1087871

[✉]Anna V. Yadrina – Cand. Sci. (Med.), Herzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center. E-mail: anna_16.06@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7944-3108; SPIN code: 9058-3922; Author ID: 951165

Artem V. Bukharov – Cand. Sci. (Med.), Herzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center. E-mail: artembuharov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2976-8895; SPIN code: 8349-0930; Author ID: 725896

Vitalii A. Derzhavin – Cand. Sci. (Med.), Herzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center. E-mail: osteosa@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4385-9048; SPIN code: 1811-2737; Author ID: 803389

Dmitrii A. Erin – oncologist, Herzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center. E-mail: erindmal@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3501-036X; SPIN code: 1769-2667; Author ID: 1087871

Experience of the department of surgical treatment of bone and soft tissue tumors during COVID-19 pandemic period

Artem V. Bukharov, Vitalii A. Derzhavin, Anna V. Yadrina✉, Dmitrii A. Erin

Herzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Moscow, Russia

Abstract

Since December 2019 the new coronavirus disease (COVID-19) has hit the world, causing the World Health Organization to declare it a pandemic. With the emergence and spread of the new infection, there has been unprecedented pressure on health care systems around the world. The time constraints associated with receiving routine care also affected the risk group – cancer patients, as some hospitals were quarantined. Violation of the terms of both systemic drug, radiation and surgical treatment of cancer patients could lead to the progression of the tumor process and lead to the death of the patient. In connection with the current situation, doctors had to quickly change the tactics of managing cancer patients, due to the lack of accurate data on the basis of which it is possible to determine the optimal approach to the use of therapy, they had to make decisions in conditions of lack of data. The article shows an example of the treatment of 113 patients being treated in the department of surgical treatment of bone and soft tissue tumors in National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of Russia during the first wave of the pandemic from March 30 to July 1, 2020. Surgical treatment was performed in 103 patients. During the period of stay in the hospital, 11 patients showed signs of coronavirus infection. Of these, 10 patients were diagnosed with coronavirus infection in the postoperative period. According to the study, the nosocomial incidence of COVID-19 is 10%. With timely diagnosis and specialized treatment, the survival rate was 100% in the given example. Consequently, if epidemiological measures are observed at all stages of hospitalization, it is possible to carry out planned surgical treatment for patients with primary and secondary lesions of bones and soft tissues. However, the decision to carry out a planned operation during a pandemic should be individual for each patient.

Keywords: coronavirus infection, oncology, pandemic, sarcoma, pneumonia, computed tomography, oncoorthopedic pathology

For citation: Bukharov AV, Derzhavin VA, Yadrina AV, Erin DA. Experience of the department of surgical treatment of bone and soft tissue tumors during COVID-19 pandemic period. *Journal of Modern Oncology*. 2021; 23 (2): 260–262.

DOI: 10.26442/18151434.2021.2.200735

Материалы и методы

В период с 30 марта по 1 июля 2020 г. в отделении хирургического лечения опухолей костей и мягких тканей Национального медицинского исследовательского центра радиологии Минздрава России на стационарном лечении находились 113 человек. Обязательным условием для госпитализации в период пандемии является отрицательный тест на коронавирус (качественное определение РНК β-коронавируса SARS-CoV-2 – возбудителя COVID-19) в соскобе клеток ротоглотки методом полимеразной цепной реакции, отсутствие признаков пневмонии по данным компьютерной томографии (КТ) легких (результаты исследования действительны в течение 3 дней), отсутствие признаков острой респираторно-вирусной инфекции на момент госпитализации.

Результаты

Хирургическое лечение проведено 103 пациентам. По поводу первичных опухолей костей и мягких тканей и кожи прооперированы 54 больных, по поводу метастатического поражения костей с угрозой или состоявшимся патологическим переломом – 49 пациентов. При локализации опухоли в длинных трубчатых костях, а также костях таза проводилось хирургическое лечение в объеме сегментарной резекции пораженной кости с эндопротезированием прилежащего сустава. При саркомах мягких тканей, а также местнораспространенном раке кожи выполнялись операции в объеме удаления опухоли мягких тканей с реконструктивно-пластическим компонентом. Пациентам с метастатическим поражением позвоночника проводили декомпрессионную ламинэктомию с транспедикулярной фиксацией при множественном поражении костей и корпорэктомию с эндопротезированием тела позвонка при солитарном поражении. Также 2 пациенткам с местно-распространенными опухолями костей таза выполнено хирургическое лечение в объеме межподвздошно-брюшного вычленения. Остальным 26 пациентам проведены малоинвазивные вмешательства, такие как вертебропластика – 11 пациентам и биопсия опухоли под КТ-контролем – 15. Число мужчин и женщин практически равное – 48 женщин и 55 мужчин. Средний возраст пациентов составил 49 (20–78) лет.

Хирургическое лечение на фоне проведения системной лекарственной терапии проведено 58 пациентам: неoadъювантная химиотерапия – 25 больным, таргетная терапия – 13, гормонотерапия – 20.

В период пандемии в стационаре соблюдался особый санитарный режим: разделение потоков пациентов, размещение по 1 человеку в 2-местных палатах и по 2 – в 4-местных, запрет на посещения родственников, выход пациентов за пределы отделения. Помимо перечисленных мероприятий все сотрудники отделения проходили обязательное тестирование на наличие коронавирусной инфекции каждые 2 нед. Всем пациентам с гипертермией выше 37,5°C проводилась компьютерная томография (КТ) легких, при наличии признаков вирусной пневмонии пациенты переводились в профильные инфекционные стационары г. Москвы.

Согласно рентгенологической классификации выделено 4 стадии вирусной пневмонии: КТ-1 – поражение до 25% легких, КТ-2 – 25–50%, КТ-3 – 50–75%, КТ-4 – поражение более 75% паренхимы легких [2].

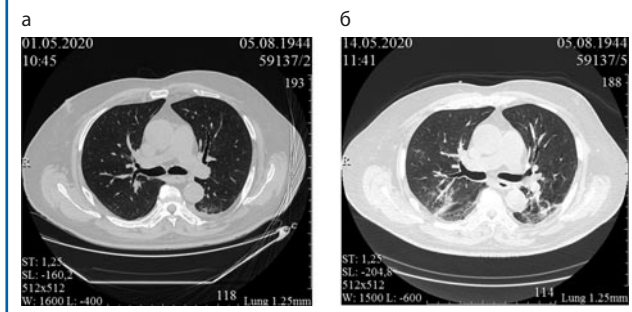
За период нахождения в стационаре у 11 пациентов выявлены признаки коронавирусной инфекции. Из них у 10 пациентов коронавирусная инфекция диагностирована в послеоперационном периоде. Хирургическое лечение в объеме декомпрессионной ламинэктомии проведено 3 пациентам, онкологического эндопротезирования – 2, удаления опухоли мягких тканей с реконструктивно-пластическим компонентом – 2 и удаления опухоли кожи с реконструктивно-пластическим компонентом – 3 пациентам. Помимо хирургического лечения системную лекарственную терапию получали 3 пациента.

Средний возраст пациентов данной группы составил 51 год (30–73), в основном инфекция выявлялась у мужчин (8 пациентов). У 1 пациента помимо онкологического диагноза присутствовали выраженные сопутствующие патологии: сахарный диабет 2-го типа, острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, гипертоническая болезнь III стадии, ожирение 1-й степени.

Во всех случаях заболевание манифестировало с гипертермией выше 38,0°C, после чего проведено КТ легких, по результатам которого диагностирована пневмония. Из 11 больных КТ-1 выявлено у 4 пациентов, КТ-2 – у 6 и КТ-3 – у 1 больного соответственно (рис. 1). Также всем пациентам проведен

Рис. 1. Пациент Д., 75 лет: а – КТ органов грудной клетки от 01.05.2020. КТ-картина метастатического поражения легких (множественное). Левосторонний плеврит; б – КТ органов грудной клетки от 14.05.2020. КТ-картина двусторонней нижнедолевой пневмонии средне-тяжелой (КТ-2) степени тяжести.

Fig. 1. Patient D., 75 years old: а – CT-scan, organs of the chest, 01.05.2020. CT-scan – the picture of a single metastatic process with damage to (multiple) lungs. Left-sided pleurisy; б – CT-scan, organs of the chest, 14.05.2020. CT-scan – the picture of bilateral lower lobe pneumonia of moderate-severe (CN 2) severity.



экспресс-тест на коронавирус (качественное определение РНК бета-коронавируса SARS-CoV-2 в соскобе клеток ротоглотки методом полимеразной цепной реакции), по результатам которого подтвержден диагноз. У 9 больных признаки заболевания проявились в период от 3 до 7 дней с начала стационарного лечения, у 1 пациента гипертермия отмечена на 10-е сутки и у 1 – через 14 дней после госпитализации в отделение онкоортопедии.

Пациенты в течение суток после постановки диагноза переведены в профильные инфекционные стационары, где получали специализированное лечение. Среди переведенных пациентов смертей не отмечено, выписаны из инфекционных отделений через 15–25 сут стационарного лечения в удовлетворительном состоянии. Далее все больные после реабилитации продолжили противоопухолевое лечение.

Обсуждение

В условия пандемии COVID-19 врачам необходимо четко определять онкологические риски, связанные с задержкой лечения, и риск заражения пациента коронавирусной инфекцией.

В отделении онкоортопедии, как правило, проходят лечение пациенты с саркомами костей и мягких тканей после неoadъювантной химиотерапии либо больные с вторичным поражением костей, сопровождающимся патологическими переломами или компрессией спинного мозга, при локализации опухоли в позвоночнике, с чем связаны неврологическая симптоматика и выраженный болевой синдром. Для пациентов с первичными саркомами костей и мягких тканей нарушение сроков комбинированного противоопухолевого лечения может стать фатальным, так как эти опухоли в большинстве своем склонны к агрессивному течению и быстрому прогрессированию. При метастатическом поражении позвоночника хирургическое лечение зачастую проводится по жизненным показаниям, так как нарастающая компрессия спинного мозга становится причиной развития парезов. Наличие у пациента

патологического перелома длинных костей также является показанием к проведению экстренного хирургического лечения [3, 4].

В исследовании J. Stevenson и соавт. представлены данные о лечении 100 пациентов в отделении онкологии Королевской ортопедической больницы Бирмингема (Великобритания) в период пандемии COVID-19. Оценивалась заболеваемость SARS-CoV-2 в период госпитализации и в течение 14 дней после выписки. Тестирование на коронавирусную инфекцию не являлось обязательным перед госпитализацией, однако в связи с появлением характерных симптомов (гипертермия, кашель) во время нахождения пациента в стационаре протестирован 51% пациентов, из них у 5% диагностирован COVID-19. У 2 пациентов диагностировали внутрибольничную вирусную пневмонию, 1 из пациентов умер от развившейся дыхательной недостаточности [5].

В нашем исследовании новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 диагностирована у 10% пациентов, госпитализированных в отделение онкологической ортопедии. Во всех случаях заболевание сопровождалось гипертермией и пневмонией различной степени. Всем пациентам проведена специализированная терапия с положительным эффектом.

Это исследование выявило, что пациенты со злокачественными как первичными, так и вторичными опухолями костей и мягких тканей не были дополнительно подвержены значительному риску во время пандемии SARS-CoV-2.

Заключение

По данным проведенного исследования внутрибольничная заболеваемость COVID-19 составляет 10%. При своевременной диагностике и проведении специализированного лечения показатель выживаемости составил 100% в приведенном примере. Следовательно, при соблюдении эпидемиологических мер на всех этапах госпитализации возможно проводить плановое хирургическое лечение пациентам с первичным и вторичным поражениями костей и мягких тканей. Однако принятие решений о проведении плановой операции во время пандемии должно быть индивидуальным для каждого больного.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Вклад авторов. А.В. Бухаров: разработка концепции научной работы, статистическая обработка, составление черновика рукописи; Д.А. Ерин: анализ научной работы; В.А. Державин: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; А.В. Ядрина: анализ научной работы, разработка концепции научной работы.

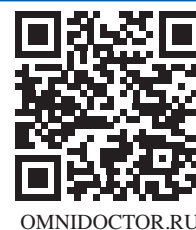
Authors' contributions. A.V. Bukharov: development of the concept of scientific work, statistical processing, compilation of a draft manuscript; D.A. Erin: analysis of scientific work; V.A. Derzhavin: critical revision with the introduction of valuable intellectual content; A.V. Yadrina: analysis of scientific work, development of the concept of scientific work.

Литература/References

1. National COVID-19 surveillance reports–GOV.UK; 2020. Available at: <https://www.gov.uk/government/publications/national-covid-19-surveillance-reports>. Accessed: 05.07.2020.
2. COVIDSurg Collaborative. Mortality and pulmonary complications in patients undergoing surgery with perioperative SARS-CoV-2 infection: an international cohort study. *Lancet*. 2020;396:27–38. DOI:10.1016/S0140-6736(20)31182-X
3. Şahbat Y, Buyuktopcu O, Topkar OM, Erol B. Management of orthopedic oncology patients during coronavirus pandemic. *J Surg Oncol*. 2020. DOI:10.1002/jso.26092
4. Royal College of Surgeons. Clinical guide to surgical prioritization during the coronavirus pandemic; 2020. Available at: <https://www.rcseng.ac.uk/coronavirus/surgical-prioritisation-guidance/>. Accessed: 26.06.2020.
5. Stevenson JD, Evans S, Morris G, et al. Mortality of high-risk orthopaedic oncology patients during the COVID-19 pandemic: A prospective cohort study. *J Surg Oncol*. 2020;1–4. DOI:10.1002/jso.26127

Статья поступила в редакцию / The article received: 28.01.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 12.07.2021



OMNIDOCTOR.RU

Биологические особенности протоковой карциномы in situ: клиническая роль и основа для индивидуализации лечения

И.В. Колядина^{✉1,2}, А.С. Бутримова^{1,2}, И.В. Поддубная¹, В.В. Кометова², В.В. Родионов²

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Протоковая карцинома in situ (DCIS) является чрезвычайно гетерогенным заболеванием с точки зрения клинических проявлений, морфологических изменений и экспрессии биомаркеров, которые и определяют риск последующего развития инвазивной опухоли. Диагностика и лечение карцином in situ позволяют предотвратить развитие инвазивной опухоли (что позволяет снизить потенциальный риск смерти от рака молочной железы), однако весомость локального лечения DCIS для дальнейшего прогноза определяется в первую очередь биологическими особенностями неинвазивной опухоли. Степень злокачественности опухоли, наличие комедонекроза и экспрессия рецепторов эстрогенов являются ключевыми прогностическими факторами при DCIS, определяющими лечебную тактику и прогноз. Клинические проявления карцином in situ весьма скудны, поэтому большинство DCIS диагностируется при скрининговой маммографии, патогномичными признаками DCIS являются злокачественные микрокальцинаты или нарушение архитектоники молочной железы, при этом характер выявленных изменений и чувствительность маммографии, ультразвукового исследования и магнитно-резонансной томографии напрямую зависят от биологических характеристик опухоли. Хирургическое лечение (органосохраняющая операция или мастэктомия) значительно снижает риск смерти при DCIS со степенью злокачественности G2 и G3, а проведение лучевой терапии после органосохраняющего лечения позволяет существенно снизить частоту возникновения локальных рецидивов неинвазивного рака и инвазивных опухолей. Выбор объема локального лечения (органосохраняющая операция ± лучевая терапия vs мастэктомия) определяется рядом факторов: площадью поражения, локализацией опухоли в молочной железе, краями резекции и биологическими характеристиками опухоли. В отличие от инвазивного рака негативным краем резекции при DCIS является отступ в >2 мм от краев опухоли. Поражение регионарных лимфоузлов при DCIS встречается менее чем в 1% случаев; однако у 15% больных при исследовании операционного материала выявляются очаги микроинвазии, что ставит вопрос о необходимости регионарного стадирования. Факторами риска наличия микроинвазии при DCIS являются возраст моложе 55 лет, размер опухолевого поражения более 4,0 см, степень злокачественности карциномы G3 и пальпируемость опухоли. Аджувантная эндокринотерапия тамоксифеном значительно снижает 10-летний риск развития инвазивного рецидива на 51%, риск развития рака контрлатеральной молочной железы на 50% и риск смерти на 40%, но только для гормонопозитивного DCIS. Гиперэкспрессия HER2 встречается при DCIS существенно чаще (до 40% случаев), чем при инвазивном раке молочной железы, коррелирует с высокой степенью злокачественности G3, наличием комедонекроза и повышенным риском развития рецидива (как неинвазивного, так и инвазивного), но не является основанием для проведения анти-HER2-терапии. Опухоли низкого (DCIS low risk) и высокого риска (DCIS high risk) имеют не только различные морфологические характеристики, но и разные модели биологического поведения, что необходимо учитывать в выборе лечебной тактики.

Ключевые слова: протоковая карцинома in situ, протоковая карцинома in situ низкой степени злокачественности, протоковая карцинома in situ высокой степени злокачественности, локальное лечение, края резекции, прогностический индекс VNPI, адъювантная эндокринотерапия

Для цитирования: Колядина И.В., Бутримова А.С., Поддубная И.В., Кометова В.В., Родионов В.В. Биологические особенности протоковой карциномы in situ: клиническая роль и основа для индивидуализации лечения. Современная Онкология. 2021; 23 (2): 263–268. DOI: 10.26442/18151434.2021.2.200964

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Колядина Ирина Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО, вед. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: irinakolyadina@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1124-6802

Бутримова Анастасия Сергеевна – ординатор каф. онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: butrimov2013@yandex.ru

Поддубная Ирина Владимировна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии и паллиативной медицины, проректор по лечебной работе и международному сотрудничеству ФГБОУ ДПО РМАНПО, засл. деят. образования РФ, председатель Российского общества онкогематологов. E-mail: ivprectorat@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-0995-1801

Кометова Влада Владимировна – канд. мед. наук, зав. отд-нием онкопатологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: vladakometova@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9666-6875

Родионов Валерий Витальевич – д-р мед. наук, зав. отд-нием патологии молочной железы ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: dr.valery.rodionov@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0096-7126

✉ Irina V. Kolyadina – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: irinakolyadina@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1124-6802

Anastasia S. Butrimova – Resident, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: butrimov2013@yandex.ru

Irina V. Poddubnaya – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: ivprectorat@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-0995-1801

Vlada V. Kometova – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: vladakometova@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9666-6875

Valery V. Rodionov – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: dr.valery.rodionov@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0096-7126

Biological features of ductal carcinoma in situ: clinical role and basis for treatment individualization

Irina V. Kolyadina^{✉1,2}, Anastasia S. Butrimova^{1,2}, Irina V. Poddubnaya¹, Vlada V. Kometova², Valery V. Rodionov²

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

²Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

Abstract

Ductal carcinoma in situ (DCIS) is an extremely heterogeneous disease in terms of clinical manifestations, morphological changes, and expression of biomarkers, which determine the risk of subsequent development of an invasive breast cancer (BC). Diagnosis and treatment of DCIS prevents the development of invasive tumors (which reduces the potential risk of death from BC); however, the prognostic value of local treatment depends on the biological characteristics of its. The tumor grade, presence of comedonecrosis and expression of estrogen receptors are the key prognostic factors in DCIS for the treatment tactics and prognosis. The clinical symptoms of DCIS are very scarce, the most of tumors is diagnosed by screening mammography; the typical sign of DCIS is malignant microcalcifications or changes of breast architectonic. The sensitivity of mammography, ultrasound and MRI directly depend on the biological characteristics of DCIS. Surgical treatment (breast-conserving surgery or mastectomy) significantly reduces the risk of BC death in women with DCIS G2/G3, and radiotherapy after breast-conserving surgery reduce the risk of local recurrence of non-invasive and invasive BC. The choice of the local treatment (breast-conserving surgery ± radiation therapy vs mastectomy) depend on such factors as: tumor size, localization, clear margins, and biological characteristics of DCIS. In contrast to invasive cancers, the negative margin in DCIS is more than 2 mm from the tumor. Regional lymph node involvement in DCIS occurs in less than 1% of cases; however, microinvasion is found in analyze the surgical specimen in 15% of patients, which raises the question about regional staging. Risk factors for microinvasion in DCIS are age less than 55 years, tumor lesion size more than 4.0 cm, DCIS grade G3, and tumor palpability. Adjuvant endocrine therapy with tamoxifen significantly reduces the 10-year risk of invasive recurrence by 51%, the risk of contralateral BC by 50% and the risk of death by 40%, but only for hormone-positive DCIS. HER2 overexpression is found in DCIS significantly often (up to 40% of cases) than in invasive BC, HER2+ status correlates with DCIS high grade G3, the presence of comedonecrosis and with increased risk of relapse (both non-invasive and invasive) but is not a reason for anti-HER2 therapy. DCIS low risk and DCIS high risk have not only different morphological characteristics, but also different models of biological behavior, which must be considered in the different choice of treatment tactics.

Keywords: ductal carcinoma in situ, ductal carcinoma in situ low grade, ductal carcinoma in situ high grade, local treatment, resection margins, Van Nuys Prognostic Index, adjuvant endocrine therapy

For citation: Kolyadina IV, Butrimova AS, Poddubnaya IV, Kometova VV, Rodionov VV. Biological features of ductal carcinoma in situ: clinical role and basis for treatment individualization. *Journal of Modern Oncology*. 2021; 23 (2): 263–268.

DOI: 10.26442/18151434.2021.2.200964

Протоковая карцинома in situ (DCIS) – злокачественная пролиферация клеток протокового эпителия, ограниченная маммарной протоково-дольковой системой и характеризующаяся цитологической атипией и свойственной, но не обязательной тенденцией к трансформации в инвазивный рак молочной железы (РМЖ) [1]. Представляя собой сегментарное заболевание, возникшее из эпителия долько-протоковой единицы, карцинома in situ распространяется по протоковой системе вплоть до соска, при этом сохраняется целой либо базальная мембрана протока, либо слой миоэпителиальных клеток, что предотвращает возможность стромальной инвазии и метастазирования опухолевых клеток. DCIS является чрезвычайно гетерогенным заболеванием с точки зрения клинических проявлений, морфологических изменений и экспрессии биомаркеров, которые и определяют риск последующего развития инвазивной опухоли [1–3].

Несмотря на увеличение числа выявляемых при скрининге карцином in situ, частота инвазивных рецидивов DCIS существенно не изменилась за последние годы, что говорит о том, что у большинства пациентов с DCIS инвазивная карцинома не развивается [1]. Вот почему DCIS рассматривают как «необязательный» предшественник инвазивной опухоли. При длительном сроке наблюдения (15 лет) частота локальных рецидивов при DCIS достигает 40%, однако только 28% рецидивов будет иметь инвазивный характер. Риск и темпы дальнейшего развития инвазивного РМЖ напрямую зависят от биологических особенностей DCIS, и в первую очередь – от ее степени злокачественности. Так, более 50% пациентов с карциномой in situ высокой степени злокачественности (high grade – DCIS HG) имеют потенциал развития инвазивной карциномы в течение ближайших 5 лет при отсутствии лечения, однако при DCIS низкой степени злокачественности (low grade – DCIS LG) переход в инвазивный рак имеют 35–50% больных при более продолжительном сроке – до 40 лет [1–4]. Таким

образом, диагностика и лечение карцином in situ позволяет предотвратить развитие инвазивной опухоли (что позволяет снизить потенциальный риск смерти от РМЖ), однако возможность локального лечения DCIS для дальнейшего прогноза определяется в первую очередь биологическими особенностями неинвазивной опухоли.

Клиническая и рентгенологическая диагностика DCIS

Клинические проявления карцином in situ весьма скудны, поэтому большинство DCIS диагностируется при скрининговой маммографии; в странах с развитыми программами маммографического скрининга доля диагностируемых карцином in situ достигает 20–25% в общей структуре РМЖ [1, 5, 6]. Заболеваемость DCIS увеличилась за последние десятилетия в связи с улучшением возможностей диагностики доклинических форм заболевания: от 1,87 случая на 100 тыс. населения в начале 1970-х годов до 32,5 случая на 100 тыс. населения к 2005 г. [1]. В настоящее время около 70–90% случаев DCIS являются скрининговыми и выявляются при маммографии, а в остальных случаях основным клиническим проявлением карцином in situ являются кровянистые выделения из сосков, которые обнаруживаются при клиническом осмотре. Чрезвычайно редко (около 1–3%) DCIS проявляется в виде пальпируемого образования или изменений со стороны соска при болезни Педжета. Примечательно, что у 5% женщин карцинома in situ случайно обнаруживается при гистологическом исследовании ткани молочной железы, оцениваемой по другим причинам [1].

Рентгенологическая картина DCIS достаточно хорошо изучена, диагностика опухолевого процесса складывается из анализа характерных маммографических, ультразвуковых и магнитно-резонансных признаков. Маммография обладает чрезвычайно высокой чувствительностью в отношении карци-

ном *in situ* и является основным методом диагностики ранних форм РМЖ. Патогномичными признаками DCIS являются злокачественные микрокальцинаты или нарушение архитектоники молочной железы [5–8]. В большинстве случаев DCIS поражает молочную железу одноцентровым сегментарным образом, а истинное мультицентрическое заболевание встречается реже, примерно в 10% случаев [2, 9]. Оценка площади распространения кальцинатов обычно позволяет определить размер пораженной области молочной железы при DCIS, а анализ вида кальцинатов – предположить степень злокачественности опухоли. Так, при DCIS LG чаще отмечены множественные скопления мелкозернистых кальцинатов, в то время как при опухолях высокой степени злокачественности (DCIS HG) кальцинаты чаще линейные, ветвящиеся или крупнозернистые [1, 9, 10].

Диагностические возможности ультразвукового исследования (УЗИ) при DCIS ограничены. Чаще всего удается визуализировать нарушение архитектоники ткани молочной железы с формированием узлового образования или без такового либо изменения внутри протоков. Кроме того, могут выявляться микрокальцинаты, чаще всего на фоне узловых изменений гипозоженной структуры с неровными контурами [5, 11]. С практической точки зрения очень важно, что ультразвуковые критерии DCIS четко перекликаются с ее биологическими характеристиками. Так, DCIS, визуализируемая при УЗИ в виде узловых образований, чаще имеет низкую степень злокачественности G1/G2, в то время как карцинома *in situ* G3 с высоким индексом Ki67 или наличием комедонекроза чаще ассоциируется с наличием микрокальцинатов [11]. Выполнение УЗИ при DCIS также позволяет уточнить наличие инвазивного компонента и выполнить биопсию зоны интереса [5].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) является современным высокочувствительным методом диагностики карцином *in situ*, однако диагностические возможности метода могут также зависеть от степени злокачественности опухоли: DCIS LG характеризуется низкой васкуляризацией, обычно не формирует *mass* при МРТ с профилем увеличения пиков и с задержкой контраста, что способствует ложноотрицательному результату исследования, в то время как при DCIS HG МРТ обладает высокой чувствительностью ввиду высокой степени васкуляризации опухоли и наличия типичных магнитно-резонансных характеристик [12].

Биологические особенности DCIS как основа лечебной тактики

С морфологической точки зрения DCIS представляет собой пролиферацию атипичных клеток с четкими границами, отсутствием полярности, полностью вовлекающую два или более протока или имеющую размер 2 мм и более по протяженности. Выделяют 3 степени ядерной градации карциномы (низкую – G1, умеренную – G2 и высокую – G3) в зависимости от выраженности ядерной атипичности клеток. В соответствии с гистологическим строением различают солидную, крибриформную, микропапиллярную, папиллярную, педжетоидную и стелющуюся DCIS, а также DCIS с комедонекрозом [13]. Следует отметить, что воспроизводимость такой гистологической классификации на основании структурного строения эпителиальных пролифератов достаточно сложна, так как часто встречаются смешанные варианты карцином у одной пациентки. При этом DCIS с комедонекрозом не имеет специфичности ни для ядерной градации, ни для типа строения. Обязательным моментом в оценке морфологических изменений при DCIS является определение типа некроза (точечный, угревидный), наличие полярности клеток, размер поражения, расположение кальцинатов [1, 13].

Выбор лечебной стратегии при DCIS зависит от целого ряда клинических и морфологических факторов. Первым значимым фактором для определения объема операции является пальпируемость опухоли. Как сказано выше, всего в 1–3% случаев DCIS может иметь клиническую манифестацию в виде наличия пальпируемого образования, но именно данный вид неинвазивной опухоли представляет особый клинический и биологический интерес. Пальпируемая DCIS может иметь особые биологические характеристики ввиду наличия пери-

протокового фиброза, этиология которого недостаточно изучена в настоящее время. Особая роль в развитии перипротокового фиброза отводится раковоассоциированным фибробластам (cancer associated fibroblasts), которые являются основой измененной стромы и делают микроокружение опухоли более благоприятным для развития инвазивного рака [14, 15]. Данный феномен представляет собой реакцию окружающих тканей на «раннее» вторжение клеток или их продуктов с формированием фиброзного барьера; при тщательном морфологическом исследовании подобных опухолей часто выявляются минимальные признаки инвазии [16]. С биологических позиций данный вид DCIS представляет большую научную платформу для изучения микросреды опухоли, ее взаимосвязи с макроорганизмом в процессе инвазии. С клинической точки зрения именно пациентки с пальпируемыми DCIS считаются кандидатами для выполнения биопсии сигнальных лимфоузлов, поскольку имеют потенциал регионарного метастазирования [7, 16].

Исследования последних лет показали, что DCIS и инвазивная карцинома имеют схожие генетические и молекулярные особенности, что указывает на преемственность между DCIS и инвазивной опухолью [1, 7]. Инвазивный рак низкой степени злокачественности G1 может происходить от DCIS LG, в то время как предшественником инвазивной карциномы G3 может быть карцинома *in situ* с высокой степенью злокачественности (DCIS HG), что говорит о неоднородности группы неинвазивного рака в отношении клинического значения и прогноза. Однако каков прогноз при умеренно дифференцированных DCIS G2, остается неясным, поскольку данные карциномы по морфологическому строению представляют собой смешанные опухоли с наличием характерных признаков и DCIS LG, и DCIS HG. Следует отметить, что молекулярно-генетическое профилирование опухолей подтверждает отсутствие необходимости выделения группы DCIS с умеренной степенью злокачественности в отдельную группу, поскольку профиль экспрессии генов в карциномах *in situ* G1 и G2 схож, поэтому предложено разделение DCIS на 2 прогностические группы: Low Risk (G1/G2) и High Risk (G3) [1, 4, 7].

Локальное лечение DCIS: настоящее и будущие перспективы

Поскольку DCIS ввиду целостности базальной мембраны протока не способна к метастазированию, основным методом лечения является ее оперативное лечение. Удаляя зону опухолевого поражения с карциномой *in situ*, можно предотвратить развитие инвазивного РМЖ. С другой стороны, поскольку DCIS является необязательным предшественником инвазивной опухоли, удаление зоны неинвазивного поражения, которая не трансформируется в инвазивную опухоль, может представляться чрезмерным и ненужным [1, 7].

Крупный анализ базы данных SEER с включением 57 222 случаев DCIS показал, что степень злокачественности DCIS является ключевым прогностическим фактором и основой для выбора лечебной стратегии [17]. В данной работе изучена 10-летняя онкоспецифическая выживаемость у больных, перенесших хирургическое лечение по поводу DCIS (n=56 053) и динамическое наблюдение (n=11 69). Авторами отмечено, что при медиане наблюдения 72 мес зарегистрированы 576 смертей от РМЖ (1% от всех больных в исследовании), а показатели 10-летней онкоспецифической выживаемости составили 98,5% для больных с операцией vs 93,4% – для пациенток с динамическим наблюдением; $p < 0,001$. Причем у больных с DCIS со степенью злокачественности G1 выживаемость оказалась высока и не зависела от факта выполнения операции (98,8 vs 98,6%; $p = 0,95$), в то время как у больных со степенью злокачественности G2 и G3 хирургическое лечение DCIS снижало риск смерти от рака на 77 и 85% соответственно; $p < 0,001$ [17].

В настоящее время проводится несколько клинических исследований, цель которых – доказать, что динамическое наблюдение за DCIS низкого риска (low risk – LR) может иметь те же результаты, что и хирургическое удаление этих поражений ± лучевая терапия (ЛТ). Данные клинические исследования (LORIS, LORD и COMET) по сравнительной

оценке двух лечебных тактик (локальное лечение vs активный мониторинг) имеют четко сформулированные критерии включения и исключения [18–21]. Так, в рандомизированное клиническое исследование III фазы LORIS с 2014 по 2020 г. включались пациентки старше 45 лет без семейного риска развития РМЖ с морфологически подтвержденными DCIS LR (карциномами со степенью злокачественности G1 и G2 без комедонекроза). Пациенты рандомизировались на 2 группы:

- 1) локального лечения ± эндокринотерапии;
- 2) активного мониторинга в виде ежегодной маммографии в течение 10 лет.

Набор в данное исследование закончен только в 2020 г., в будущем будут оценены не только онкологические результаты двух стратегий лечения, но и качество жизни больных [19].

В международное мультицентровое клиническое исследование III фазы LORD с 2015 по 2021 г. также включались только пациентки старше 45 лет с DCIS LR со степенью злокачественности G1/G2. Однако в отличие от исследования LORIS исследование LORD является нерандомизированным, и пациенты сами выбирали лечебную тактику (локальное лечение ± эндокринотерапия либо активный мониторинг в виде ежегодной маммографии в течение 10 лет). Набор в исследование закончен только в феврале 2021 г., среди запланированных первичных и вторичных конечных точек исследования – развитие неинвазивного и инвазивного рецидива, рака контралатеральной молочной железы, а также общая выживаемость пациенток [20].

Третьим исследованием по поиску наиболее эффективной лечебной стратегии при DCIS LR является рандомизированное исследование III фазы COMET (Comparison of Operative versus Monitoring and Endocrine Therapy). В исследование включались только пациентки с DCIS с гормоноположительным HER2-негативным статусом опухоли; критериями исключения стали DCIS G3, а также наличие у больных кровянистых выделений из сосков. Согласно дизайну исследования пациенты в исследовании рандомизировались на группы локального лечения или активного мониторинга; в обеих группах предусматривалась эндокринотерапия. Среди оцениваемых параметров – онкологические результаты и качество жизни [21].

До получения убедительных данных о безопасности активного динамического наблюдения стандартной лечебной стратегией при DCIS должно быть локальное лечение (органосохраняющее ± адъювантная ЛТ или мастэктомия) ± эндокринотерапия. Выбор объема локального лечения (органосохраняющая операция ± ЛТ vs мастэктомия) определяется рядом факторов: площадью поражения, локализацией опухоли в молочной железе, краями резекции и биологическими характеристиками DCIS [7].

По данным исследования ECOG-ACRIN DCIS 4112 максимальной значимостью для принятия решения о выполнении мастэктомии при DCIS обладают следующие факторы [7]:

- внутриорганное распространение опухоли (по данным МРТ);
- крупный размер карциномы (по данным МРТ), не позволяющий выполнить органосохраняющую операцию;
- мультицентричность опухоли (по данным МРТ);
- носительство значимых герминальных мутаций;
- наличие противопоказаний к проведению ЛТ;
- позитивные края резекции;
- выбор пациентки.

Оценка краев резекции является обязательным этапом органосохраняющего лечения при DCIS; в отличие от инвазивного рака, при котором «чистым» краем является отсутствие опухолевых клеток по краю резекции, онкологические сообщества рекомендуют считать негативными краями при карциноме *in situ* отступ в >2 мм от края опухоли [22, 23]. Такое мнение отражает результаты метаанализа 20 исследований по DCIS с включением 7883 больных, в котором показано, что частота локальных рецидивов после органосохраняющего лечения составляет 11% и напрямую зависит от расстояния от края резекции от опухоли. Так, при краях резекции >2 мм отмечено снижение риска развития локального рецидива на 49% по сравнению с краями резекции <2,0 мм; $p < 0,001$. При этом увеличение краев резекции >2,0 мм (3, 5 или 10 мм) не приво-

дит к дополнительному сокращению частоты локальных рецидивов (отношение шансов 0,99; $p = 0,12$) [24].

Поражение регионарных лимфоузлов при DCIS, по данным исследований NSABP B-17 и NSABP B-24, встречается менее чем в 1% случаев. Однако у 15% больных с DCIS, по данным биопсийного материала, при исследовании операционного материала выявляются очаги микроинвазии, что ставит вопрос о необходимости регионарного стадирования в данном случае. Факторами риска наличия микроинвазии при DCIS являются возраст моложе 55 лет, размер опухолевого поражения по данным маммографии более 4,0 см, степень злокачественности карциномы G3 и пальпируемость опухоли [16].

Проведение ЛТ после органосохраняющего лечения позволяет не только существенно снизить частоту возникновения локальных рецидивов неинвазивного рака, но и частоту возникновения инвазивных опухолей в ipsilateralной молочной железе [25]. Так, по данным крупного рандомизированного исследования III фазы EORTC 10853 с включением 1010 больных с DCIS с размером опухолевого поражения <5 см, проведение послеоперационной ЛТ снижает риск локального рецидива на 48% и риск возникновения инвазивного рака на 39% по сравнению с пациентками, перенесшими только органосохраняющее лечение. При этом 15-летние показатели выживаемости без локальных рецидивов составляют всего 69% (в группе только операции) vs 82% (в группе операции + ЛТ). Выживаемость без развития инвазивного рака составляет 84% в группе без ЛТ vs 90% в группе операции + ЛТ (отношение рисков – ОР 0,61). Авторами отмечено, что пациентки с развившимся инвазивным РМЖ имеют худшие показатели онкоспецифической выживаемости (ОР 17,66) и общей выживаемости (ОР 5,17) [25].

Метаанализ EBCTCG с включением 4 рандомизированных исследований (3729 больных с DCIS) показал, что адъювантная ЛТ после органосохраняющих операций при DCIS снижает абсолютный риск развития любого неблагоприятного исхода в молочной железе (рецидива неинвазивного рака или возникновения инвазивной опухоли) на 15,2% (частота составляет 12,9% – в группе с ЛТ vs 28,1% – без ЛТ, $p < 0,00001$); роль ЛТ не зависит от возраста, степени злокачественности опухоли, наличия комедонекроза или размера опухолевого поражения. Причем даже при отрицательных краях резекции и небольшом размере DCIS отмечено снижение 10-летней частоты локальных рецидивов на 18% в пользу ЛТ (12,1 vs 30,1%, $p = 0,002$) [26]. Поэтому в настоящий момент проведение адъювантной ЛТ после органосохраняющего лечения по поводу DCIS рекомендовано мировыми и российскими онкологическими сообществами.

Алгоритм выбора лечебной стратегии с учетом биологических характеристик опухоли представлен в нескольких прогностических моделях. Одной из самых известных и признанных является Van Nuys Prognostic Index (VNPI), предложенный в Университете Южной Калифорнии еще в 1995 г. [27]. Изначально в качестве прогностических факторов учитывалось только 2 фактора (степень злокачественности опухоли и наличие комедонекроза), затем в предикторную модель включили еще размер опухоли, края резекции и возраст. В настоящий момент VNPI учитывает 5 факторов (размер опухоли, края резекции, степень злокачественности опухоли, наличие комедонекрозов и возраст больных); именно данные показатели переведены в балльную систему (от 1 до 3 баллов), сумма которых и влияет на частоту локальных рецидивов и, соответственно, должна определять и выбор объема операции (табл. 1).

Для оценки риска развития локального рецидива и выбора объема операции необходимо суммировать баллы из VNPI; как видно из табл. 2, только резекция молочной железы допустима при сумме баллов от 4 до 6; при сумме баллов, равной 7 и более, предпочтительным вариантом операции является выполнение мастэктомии, которая минимизирует частоту локальных рецидивов к 12-летнему периоду наблюдения (1–4%), в то время как выполнение резекции молочной железы с или без ЛТ приводит к высокой частоте локальных рецидивов (14–19%); табл. 2 [27].

Таблица 1. Расчет прогностического индекса при DCIS (VNPI; адаптировано [27])
Table 1. Calculation of the prognostic index for ductal carcinoma in situ – DCIS (VNPI; adapted [27])

Факторы	Баллы		
	1	2	3
Размер DCIS, мм	≤15	16–40	>40
Края резекции, мм	≥10	1–9	<1
Степень злокачественности и наличие комедонекроза	G1/2 без комедонекроза	G1/2 с комедонекрозом	G3 вне зависимости от комедонекроза
Возраст, лет	>60	40–60	<40

Таблица 2. Влияние прогностического индекса VNPI на частоту локальных рецидивов и объем хирургического лечения при DCIS [27]
Table 2. The impact of the prognostic index VNPI on the frequency of local relapses and the volume of surgery in DCIS [27]

Сумма баллов VNPI	Объем локального лечения	12-летняя частота локальных рецидивов, %
4–6	Только резекция	≤6
7, при краях резекции ≥3 мм	Только резекция	16
7, при краях резекции <3 мм	Резекция + ЛТ	14
8, при краях резекции ≥3 мм	Резекция + ЛТ	15
8, при краях резекции <3 мм	Мастэктомия	1
9, при краях резекции ≥5 мм	Резекция + ЛТ	19
9, при краях резекции <5 мм	Мастэктомия	1
10–12	Мастэктомия	4

Рецепторный статус DCIS: предикторная и прогностическая роль

Предикторная и прогностическая роль статуса рецепторов эстрогенов (ER), прогестеронов (PR) и HER2 при DCIS и инвазивном РМЖ различна. Отмечено, что неинвазивные опухоли низкого риска почти всегда являются ER+ опухолями, в то время как DCIS HG являются гормонопозитивными только в 69% случаев. Кроме того, HER2+ статус неинвазивной карциномы часто ассоциируется с высокой ядерной степенью злокачественности и другими факторами неблагоприятного прогноза при DCIS [28]. Однако единственным фактором для выбора адъювантной системной терапии в настоящий момент при DCIS является наличие гормоноположительного статуса опухоли. Адъювантная системная терапия при DCIS направлена на снижение риска развития инвазивного рака ipsilateralной и контрлатеральной молочной железы и включает эндокринотерапию тамоксифеном или ингибиторами ароматазы при подтвержденном ER+ статусе [23, 29]. Основой для выработки рекомендаций по эндокринотерапии DCIS стало исследование NSABP B-24, в котором изучена роль эндокринотерапии тамоксифеном у больных с DCIS. В исследование включены 1804 больных с DCIS, которые после локального этапа лечения (лампэктомии с ЛТ) рандомизированы в 2 группы:

1) адъювантной терапии тамоксифеном 20 мг/сут в течение 5 лет;

2) группу динамического наблюдения.

Статус рецепторов ER/PR определен в центральной лаборатории у 732 пациенток; ER+ опухоли отмечены в 76% случаев. При медиане наблюдения 14,5 года отмечено, что адъювантная эндокринотерапия тамоксифеном снижает 10-летний риск развития инвазивного рецидива на 51% (ОР 0,49, $p<0,001$), риск развития рака контрлатеральной молочной железы на 50% (ОР 0,50, $p=0,02$) и риск смерти на 40% (ОР 0,60, $p=0,003$), но только для ER+ DCIS. Для пациенток с ER-негативным неинвазивным РМЖ (причем вне зависимости от ста-

туса PR) прогностической роли эндокринотерапии в исследовании NSABP B-24 не отмечено [29].

Гиперэкспрессия HER2 встречается при DCIS существенно чаще (до 40% случаев), чем при инвазивном РМЖ. Отмечена корреляция HER2+ статуса DCIS с высокой ядерной степенью злокачественности, комедонекрозом, миксоидными стромальными изменениями и повышенным риском развития рецидива (как неинвазивного, так и инвазивного). По одной из гипотез, HER2+ клетки DCIS действуют как помощники в прорыве базальной мембраны и трансформации опухоли из неинвазивной в инвазивную; возникшие в дальнейшем инвазивные клоны клеток теряют HER2+ статус ввиду потери данных клеток на этапе преодоления переходного барьера [7, 28]. Однако в отличие от инвазивного рака обнаружение гиперэкспрессии HER2+ в неинвазивном РМЖ не является предиктором эффективности анти-HER2-терапии и основанием для ее назначения при HER2+ DCIS.

Таким образом, DCIS является весьма гетерогенным заболеванием по молекулярно-генетическим характеристикам и прогнозу. Опухоли низкого (DCIS LR) и высокого риска (DCIS HG) имеют не только различные морфологические характеристики, но и разные модели биологического поведения, что необходимо учитывать в выборе лечебной тактики. Для индивидуализации лечения больных с DCIS необходимы идентификация и поиск биомаркеров, которые помогут стратифицировать опухоли по различным группам риска на основе их биологических особенностей и потенциала трансформации в инвазивный РМЖ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was conducted without sponsorship.

Литература/References

- Salvatorelli L, Puzo L, Vecchio GM, et al. Ductal carcinoma in situ of the breast: an update with emphasis on radiological and morphological features as predictive prognostic factors. *Cancers (Basel)*. 2020;12(3):609. DOI:10.3390/cancers12030609
- Levinsohn E, Altman M, Chagpar AB. Controversies regarding the diagnosis and management of ductal carcinoma in situ. *Am Surg*. 2018;84:1-6.
- Ward WH, DeMora L, Handorf E, et al. Preoperative delays in the treatment of DCIS and the associated incidence of invasive breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2020;27(2):386-96. DOI:10.1245/s10434-019-07844-4
- Cserni G, Sejbien A. Grading Ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast – what's wrong with it? *Pathol Oncol Res*. 2020;26:665-71. DOI:10.1007/s12253-019-00760-8
- Алиева Г.С., Корженкова Г.П., Колядина И.В. Анализ ключевых рентгенологических характеристик раннего инвазивного рака молочной железы стадий T1a–bN₀M₀ и DCIS. *Онкол. журн.: лучевая диагностика, лучевая терапия*. 2021;4(1):9-19 [Alieva GS, Korzenkova GP, Koliadina IV. Analiz kluchevykh rentgenologicheskikh kharakteristik rannego invazivnogo raka molochnoi zhelezy stadii T1a–bN₀M₀ i DCIS. *Onkol. zhurn.: luchevoia diagnostika, luchevoia terapiia*. 2021;4(1):9-19 (in Russian)].
- Колядина И.В., Поддубная И.В., Комов Д.В. Скрининг рака молочной железы: мировой опыт и перспективы. *Рос. онкол. журн.* 2015;20(1):42-6 [Koliadina IV, Poddubnaia IV, Komov DV. Skrininng raka molochnoi zhelezy: mirovoi opyt i perspektivy. *Ros. onkol. zhurn.* 2015;20(1):42-6 (in Russian)].
- Punglia R, Bifolck K, Golshan M, et al. Epidemiology, biology, treatment, and prevention of ductal carcinoma in situ (DCIS). *JNCI Cancer Spectr*. 2018;2(4):pk063. DOI:10.1093/jncics/pky063
- Levinsohn E, Altman M, Chagpar AB. Controversies regarding the diagnosis and management of ductal carcinoma in situ. *Am Surg*. 2018;84:1-6.
- Bleicher RJ. Ductal carcinoma in situ. *Surg Clin North Am*. 2013;93:393-410. DOI:10.1016/j.suc.2012.12.001
- Bernardi D, Macaskill P, Pellegrini M, et al. Breast cancer screening with tomosynthesis (3D mammography) with acquired or synthetic 2D mammography compared with 2D mammography alone (STORM-2): A population-based prospective study. *Lancet Oncol*. 2016;17:1105-13. DOI:10.1016/S1470-2045(16)30101-2
- Cha H, Chang Y, Lee E, et al. Ultrasonographic features of pure ductal carcinoma in situ of the breast: correlations with pathologic features and biological markers. *Ultrasonography*. 2018;37:307-14. DOI:10.14366/usc.17039
- Londero V, Zuiani C, Linda A, et al. High-risk breast lesions at imaging-guided needle biopsy: Usefulness of MRI for treatment decision. *AJR Am J Roentgenol*. 2012;199:W240-50. DOI:10.2214/AJR.11.7869
- Рак молочной железы. Практическое руководство для врачей. Под ред. Г.А. Франка, Л.Э. Завалишиной, К.М. Пожарисского. М., 2014 [Mammary cancer. A practical guide for doctors. Ed. GA Frank, LE Zavalishina, KM Pozharissky. Moscow, 2014 (in Russian)].
- Sahai E, Astsaturov I, Werb Z. A framework for advancing our understanding of cancer-associated fibroblasts. *Nat Rev Cancer*. 2020;20:174-86.
- Lee JH, Kim HM, Koo JS. Differential expression of cancer-associated fibroblast-related proteins in ductal carcinoma in situ according to molecular subtype and stromal histology. *Pathobiology*. 2018;85(5-6):311-21. DOI:10.1159/000492392
- Constantinou C, Fentiman I. Ductal carcinoma in situ treatment requires a multidisciplinary approach. *Journal of Cancer Therapy*. 2013;4:1203-16. DOI:10.4236/jct.2013.47140
- Sagara Y, Mallory M, Stephanie Wong S, et al. Survival benefit of breast surgery for low-grade ductal carcinoma in situ: a population-based cohort study. *JAMA Surg*. 2015;150(8):739-45. DOI:10.1001/jamasurg.2015.0876
- Grimm LJ, Shelley Hwang E. Active surveillance for DCIS: the importance of selection criteria and monitoring. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(13):4134-36.
- A Trial Comparing Surgery with Active Monitoring for Low Risk DCIS (LORIS). Available at: <http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/find-a-clinical-trial/a-trial-comparing-surgery-with-active-monitoring-for-low-risk-dcis-loris>. Accessed: 06.08.2018.
- Management of Low-Risk DCIS (LORD). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02492607>. Accessed: 06.08.2018.
- Comparison of Operative to Monitoring and Endocrine Therapy (COMET) Trial for Low Risk DCIS (COMET). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02926911>. Accessed: 06.08.2018.
- Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, et al. Society of Clinical Oncology Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology-American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in ductal carcinoma in situ. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(12):3801-10.
- Жукова Л.Г., Андреева Ю.Ю., Завалишина Л.Э., и др. Рак молочной железы. Современная Онкология. 2021;23(1):5-40 [Zhukova LG, Andreeva YuYu, Zavalishina LE, et al. Breast cancer. *Modern Oncology*. 2021;23(1):5-40 (in Russian)]. DOI:10.26442/18151434.2021.1.200823
- Marinovich L. The Association of surgical margins and local recurrence in women with ductal carcinoma in situ treated with breast-conserving therapy: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(12):3811-21.
- Donker M, Litere S, Werutsky G, et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma in situ: 15-year recurrence rates and outcome after a recurrence, from the EORTC 10853 randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2013;31:4054.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG); C Correa, P McGale, et al. Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2010;2010(41):162-77. DOI:10.1093/jncimonographs/lgg039
- Silverstein M, Lagios M. Choosing treatment for patients with ductal carcinoma in situ: fine tuning the University of Southern California/Van Nuys Prognostic Index. *JNCI Monographs*. 2010;41:193-6. DOI:10.1093/jncimonographs/lgg040
- Williams KE, Barnes NLP, Cramer A, et al. Molecular phenotypes of DCIS predict overall and invasive recurrence. *Ann Oncol*. 2015;26(5):1019-25.
- Allred D, Stewart Anderson S, Paik S, et al. Adjuvant tamoxifen reduces subsequent breast cancer in women with estrogen receptor-positive ductal carcinoma in situ: a study based on NSABP protocol B-24. *J Clin Oncol*. 2012;30(12):1268-73. DOI:10.1200/JCO.2010.34.0141

Статья поступила в редакцию / The article received: 28.05.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 12.07.2021



OMNIDOCTOR.RU



Мутация *PIK3CA*: изменяя парадигму терапии гормонозависимого HER2-отрицательного метастатического рака молочной железы

Обзор сателлитного симпозиума компании «Новартис Фарма», состоявшегося в рамках виртуального форума, посвященного вопросам диагностики и лечения пациентов с гормонозависимым HER2-отрицательным распространенным раком молочной железы с мутацией гена *PIK3CA*. 23 апреля 2021 года

Эксперты:

Арнедос Моника — д-р мед. наук, проф. отд. медицинской онкологии Института онкологии Гюстава Русси, Вильжюиф, Франция

Ганьшина Инна Петровна — канд. мед. наук, вед. науч. сотр. онкологического отд-ния лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №1 отд. лекарственного лечения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», Москва, Россия

Фролова Мона Александровна — д-р мед. наук, ст. науч. сотр. онкологического отд-ния лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №1 отд. лекарственного лечения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», Москва, Россия

Глузман Марк Игоревич — канд. мед. наук, зав. химиотерапевтическим отд-нием №12 СПбГУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

23 апреля 2021 г. прошел виртуальный форум, посвященный вопросам диагностики и лечения пациентов с гормонозависимым HER2-отрицательным распространенным раком молочной железы с мутацией гена *PIK3CA* с использованием таргетного препарата алпелисиб. Эксперты-онкологи из Франции и России обсудили значение мутации *PIK3CA*, необходимость и методы ее диагностики, а также обменялись информацией и опытом применения препарата алпелисиб в том числе у пациентов, ранее получавших ингибитор CDK4/6 и резистентных к эндокринной терапии. На клиническом примере эксперты также обсудили вопросы профилактики и коррекции нежелательных явлений.

Ключевые слова: гормонозависимый HER2-отрицательный распространенный рак молочной железы, мутация *PIK3CA*, ингибитор PI3K, алпелисиб

Для цитирования: Мутация *PIK3CA*: изменяя парадигму терапии гормонозависимого HER2-отрицательного метастатического рака молочной железы. Современная Онкология. 2021; 23 (2): 269–274. DOI: 10.26442/18151434.2021.2.200923

NEWS

PIK3CA mutation: changing the paradigm of HR+ HER2-negative metastatic breast cancer therapy

Review of the Novartis Pharma satellite symposium, held as part of a virtual forum dedicated to the diagnosis and treatment of patients with hormone-dependent HER2-negative advanced breast cancer with a *PIK3CA* gene mutation. April 23, 2021

Experts:

Monica Arnedos — D. Sci. (Med.), Prof., Gustave Roussy Institute of Oncology, Villejuif, France

Inna P. Ganshina — Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Mona A. Frolova — D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Mark I. Gluzman — Cand. Sci. (Med.), Saint Petersburg City Clinical Oncology Dispensary, Saint Petersburg, Russia

Abstract

A virtual forum dedicated to the diagnosis and treatment of patients with hormone-dependent HER2-negative advanced breast cancer (HR+ HER2- aBC) with the *PIK3CA* mutation using target drug alpelisib was held on April 23, 2021. Oncologists from France and Russia discussed the significance of the *PIK3CA* mutation, the necessity and methods of its identification. They also shared information and exchanged experience of using alpelisib to treat patients who had previously received a CDK4/6 inhibitor and were resistant to endocrine therapy. Using the example of a clinical case, the experts also discussed the issues of prevention and correction of adverse events.

Keywords: hormone receptor positive HER2-negative advanced breast cancer, *PIK3CA* mutation, PI3K inhibitor, alpelisib

For citation: *PIK3CA* mutation: changing the paradigm of HR+ HER2-negative metastatic breast cancer therapy. Journal of Modern Oncology. 2021; 23 (2): 269–274. DOI: 10.26442/18151434.2021.2.200923

Метастатический рак молочной железы с мутацией гена *PIK3CA* Обзор выступления профессора М. Арнедос

Основой лечения гормонозависимого HER2-отрицательного метастатического рака молочной железы (HR+ HER2-мРМЖ) является гормонотерапия, однако со временем к ней развивается резистентность, обусловленная активацией других внутриклеточных сигнальных каскадов. По мере расширения знаний о молекулах, вовлеченных в регуляцию деления раковых клеток, появляются новые лекарственные препараты, блокирующие эти молекулы и позволяющие контролировать РМЖ в течение длительного времени. Анализ молекулярно-генетического профиля опухоли позволяет подобрать терапию, которая будет прицельно воздействовать на ключевые процессы в патогенезе опухоли. Одной из основных причин развития гормонорезистентности при РМЖ является активация белка PI3K (фосфатидилинозитол-3-киназы) в результате мутации гена *PIK3CA*. Определение этой мутации открывает возможности для применения таргетной терапии ингибитором PI3K (иPI3K) алпелисибом.

Мутации гена *PIK3CA* и их прогностическая ценность

Сигнальный каскад PI3K/AKT/mTOR является важным механизмом регуляции клеточного роста и пролиферации [1–4]. Его гиперактивация причастна к злокачественному перерождению клеток, прогрессированию рака и появлению резистентности к эндокринной терапии (ЭТ) [3, 5, 6].

Гиперактивация каскада PI3K/AKT/mTOR чаще всего обусловлена канцерогенными мутациями в гене *PIK3CA*, кодирующем α -изоформу киназы PI3K [7]. Мутации гена *PIK3CA* выявляются уже на ранних стадиях HR+ HER2- РМЖ с частотой от 30 до 45% [8], причем наиболее широко они распространены при люминальном подтипе А [9]. Мутации *PIK3CA* ассоциированы с такими критериями, как пожилой возраст пациенток, хорошая дифференцированность и небольшие размеры опухоли, люминальный HER2- подтип РМЖ [10]. Однако на ранних стадиях РМЖ наличие мутаций в гене *PIK3CA* не является фактором неблагоприятного прогноза. Наоборот, выявление таких мутаций (вне зависимости от их локализации) при раннем РМЖ улучшает прогноз: увеличивает показатели безрецидивной выживаемости и выживаемости без отдаленных метастазов, хотя и не повышает общую выживаемость (ОВ) [10].

Исследование применения алпелисиба в комбинации с летрозолом в рамках неоадъювантной терапии не выявило существенного выигрыша в эффективности по сравнению с группой плацебо вне зависимости от наличия мутации *PIK3CA* [11].

Частота обнаружения мутаций *PIK3CA* при распространенном и метастатическом HR+ HER2- РМЖ также составляет 30–40% в зависимости от исследуемой группы [12, 13], однако в этом сценарии РМЖ мутация *PIK3CA* является прогностически неблагоприятным маркером. Рандомизированное исследование II фазы SAFIRO2 показало, что чувствительность к химиотерапии и ОВ пациентов с HR+ HER2- мРМЖ, имеющих мутацию *PIK3CA*, была ниже, чем в когорте пациентов с геном *PIK3CA* дикого типа [14]. Эти данные подчеркивают необходимость в новых вариантах терапии для пациентов с мутацией *PIK3CA*. Однако в других исследованиях все-таки были выявлены преимущества у носителей мутации гена *PIK3CA* при терапии панигибиторами PI3K (BELLE-2, 3, фулвестрант ± бупарлисиб) либо α -специфическими ингибиторами (SOLAR-1, фулвестрант ± алпелисиб) [8, 15–17].

Вопросы тестирования на наличие мутации *PIK3CA*

Важными для выявления мутации *PIK3CA* вопросами с практической точки зрения являются следующие:

- 1) какой материал подходит для исследования (первичная опухоль или метастазы);
- 2) каким методом лучше определять мутацию;
- 3) можно ли определять мутацию по анализу крови на основании циркулирующей опухолевой ДНК (цОДНК)?

Мутация *PIK3CA* является стабильным биомаркером РМЖ: она появляется уже на ранних стадиях и сохраняется в очагах метастазирования [36]. По данным исследования SOLAR-1, выявление мутации *PIK3CA* в образцах первичной опухоли и метастазов дает сходные результаты (мутация обнаруживалась у 60 и 59% пациентов соответственно) [18]. Таким образом, с клинической точки зрения архивные образцы первичной опухоли могут быть использованы наравне с метастазами для тестирования статуса *PIK3CA*.

Наиболее распространенными методами для выявления мутаций гена *PIK3CA* в образцах опухолевой ткани и плазмы является полимеразная цепная реакция (ПЦР) в режиме реального времени и секвенирование нового поколения (NGS) [8]. ПЦР в режиме реального времени – это относительно недорогой и чувствительный метод, позволяющий определять наличие мутантной ДНК при ее низкой представленности (1–5%). Однако этот метод выявляет только известные целевые мутации, поэтому в первую очередь используется для определения наиболее распространенных мутаций в экзонах 7, 9 и 20. Метод NGS, напротив, чувствителен в отношении малораспространенных мутаций и позволяет выявить широкий диапазон генетических изменений, но он более дорогостоящий, требует особой подготовки ДНК, большего количества опухолевой ткани и сложного последующего анализа результатов.

По данным исследования SOLAR-1 мутации гена *PIK3CA*, определяемые методом ПЦР на скрининге, охватывали большинство мутаций, определяемых и с помощью метода NGS. Это связано с тем, что порядка 80% всех мутаций возникают в 3 участках гена *PIK3CA*: E542 и E545 в экзоне 9 и H1047 в экзоне 20. Клиническая значимость более редких мутаций, которые дополнительно выявляются методом NGS (включая мутации в экзонах 1, 4, 5, 7, 10 и 18), еще неизвестна [9, 18–22]. Таким образом, с практической точки зрения для определения мутации *PIK3CA* достаточно данных, полученных методом ПЦР.

Определение мутации *PIK3CA* по цОДНК, безусловно, имеет ряд преимуществ по сравнению с анализом тканей (легкость взятия образца и получения данных для серии анализов, возможность стандартизации процедуры, проводимой в различных центрах). Однако частота ложноотрицательного результата может достигать 38%, и отсутствие мутации при определении методом жидкостной биопсии требует верификации с использованием ткани опухоли [23]. Иногда у пациентов встречаются двойные мутации в гене *PIK3CA*, которые увеличивают онкогенность, но при этом ассоциируются и с более высокой чувствительностью к иPI3K, т.е. хорошо отвечают на терапию алпелисибом [24]. Таким образом, оптимальным материалом для диагностики мутаций *PIK3CA* является опухолевая ткань. При использовании цОДНК и получении отрицательного результата для обоснованного выбора терапии может быть целесообразным проведение дополнительного анализа ткани опухоли.

Выводы

- Мутации *PIK3CA* часто встречаются при HR+ HER2- распространенном РМЖ (рРМЖ) и ассоциируются с неблагоприятным прогнозом и резистентностью к гормонотерапии.
- Наличие мутаций *PIK3CA* является предиктором чувствительности к иPI3K, а именно к алпелисибу в комбинации с фулвестрантом.
- Тестирование на мутации *PIK3CA* можно проводить на материале тканевой биопсии очага метастазирования или первичной опухоли, а также на материале цОДНК.
- Чувствительность NGS при работе с цОДНК бывает недостаточной для выявления мутации *PIK3CA*, и при получении отрицательного результата по цОДНК рекомендуется повторить анализ на материале опухолевой ткани.
- Наличие нескольких мутаций в гене *PIK3CA* ассоциируется с повышенной чувствительностью к алпелисибу.

ВОПРОСЫ ПО ОКОНЧАНИИ ВЫСТУПЛЕНИЯ

Является ли мутация в гене PIK3CA драйверной для РМЖ?

Ответ М. Арнедос: Мутация в гене PIK3CA является драйверной, поскольку приводит к активации сигнальных путей, при этом возникает очень рано на фоне прогрессирования заболевания и является клональной (общей для всех раковых клеток в опухоли).

По российским данным, частота мутации PIK3CA составляет 30%, что отличается от литературных данных (40%) [25]. Чем можно объяснить эти отличия?

Ответ М. Арнедос: В литературе вы можете увидеть частоту встречаемости мутаций от 20 до 40% и более. Диапазон достаточно широк. Процент выявляемости мутаций зависит от метода тестирования и его чувствительности, от того, делается ли полноэкзомное секвенирование или частичное или же, например, определяются мутации только в «горячих точках».

Нужно ли тестировать на наличие мутации PIK3CA пациентку, которая уже получила несколько линий ЭТ? Допустим, пациентка прошла все 3 стандартные линии ЭТ. Стоит ли в этой ситуации определять мутацию и рассматривать вопрос о назначении алпелисиба?

Ответ М.А. Фроловой: По программе раннего доступа мы проводили определение мутации PIK3CA всем пациентам независимо от предлеченности и видели, что алпелисиб работает в отдаленных линиях лечения, как, например, у пациентки, клинический случай которой здесь описан. Таким образом, с точки зрения возможности назначения алпелисиба в более поздних линиях лечения тестирование мутации PIK3CA имеет смысл.

Ответ М.И. Глузмана: У нас схожий опыт. Как только препарат стал доступен, мы начали проводить определение мутации PIK3CA у всех пациенток. И в результате мы назначали алпелисиб уже сильно предлеченным пациенткам в очень поздних линиях терапии, и у них отмечался эффект. Таким образом, я считаю, что даже если пациентка уже получила 3 линии гормонотерапии, даже если у нее в анамнезе был фулвестрант, все равно имеет смысл определить эту мутацию и назначить лечение алпелисибом. На мой взгляд, она выиграет от него больше, чем от назначения, например, химиотерапии, как мы обычно делаем при неэффективности гормонотерапии.

Есть ли срок годности у парафинового блока для определения мутации?

Ответ М. Арнедос: Как такового срока годности у парафинового блока нет. Пригодность для анализа зависит от разных факторов: правильно ли он был взят и обработан, сколько и в каких условиях хранился и т.д. Важно

то, что если при определении мутации PIK3CA по цДНК вы ее не находите, то нужно взять и проверить ткань. При невозможности взять свежую – проверить ту, которая есть. Даже если это старый парафиновый блок.

А если в первичной опухоли мутация не выявлена, стоит ли для тестирования брать биопсию метастатических очагов, если такая возможность есть? И, соответственно, наоборот, если в метастатическом очаге мутация не выявлена, стоит ли тестировать материал первичной опухоли?

Ответ М. Арнедос: Наш опыт такой: как минимум при первом рецидиве мы пытаемся взять биопсию метастаза, если он доступен. Помимо прочего, это позволяет нам еще раз проверить статус всех гормональных рецепторов. Если взять биопсию из метастаза невозможно, тогда берем образец первичной опухоли. Если в метастазе мутация не выявлена, то проверять на ее наличие образец первичной опухоли, используя тот же метод, с той же чувствительностью, с той же специфичностью, нет никакого смысла, за исключением случая, когда в биопсии оказывается очень низкой частота опухолевых клеток (10–30%) и могут возникнуть проблемы выявления соматических мутаций некоторыми методами. В этом случае имеет смысл обратиться к другому образцу, который будет более богат опухолевыми клетками (30–50%).

Как можно объяснить, что при раннем РМЖ мутация несет благоприятный фактор прогноза, а при позднем – наоборот?

Ответ М. Арнедос: В настоящее время нет четких доказательных данных, почему так происходит, почему на разных этапах развития опухолевого процесса активация сигнальных каскадов приводит к разным последствиям. Возможно, причина в каких-то закономерностях развития опухолевого процесса. По нашим исследованиям, при HR+ РМЖ первичные опухоли имеют небольшое количество мутаций, но в метастазах количество мутаций значительно увеличивается и достигает 150–200 различных мутаций в одном и том же образце! То есть активируется целая сеть сигнальных каскадов в результате множества генетических нарушений, произошедших в опухолевых клетках. Все вместе эти изменения становятся характеристикой агрессивного развития болезни. И именно в этом сценарии проявляется мутация в гене PIK3CA. Но это не означает, что именно она является причиной этого сценария – причина может заключаться в сумме всех изменений. То есть сама по себе мутация в гене PIK3CA, которая появляется на начальном этапе опухолевого процесса, может не обуславливать агрессивное развитие, но при последующем появлении массы других мутаций формируется некий агрессивный фон, который и приводит к неблагоприятному прогнозу.

Клинический случай терапии алпелисибом у предлеченной пациентки с сахарным диабетом типа 2

Обзор выступления доктора медицинских наук М.А. Фроловой

Пациентка М., 1973 г.р.

В 2014 г. диагностирован de novo метастатический рак правой молочной железы T4N3M1 IV стадии, метастазы в надключичные лимфоузлы слева (цитологически верифицированы), лимфоузлы средостения. Гистологически: инфильтративный протоковый рак G2. PЭ 7, РП 4, Her2 0.

Получила 6 курсов химиотерапии по схеме АС, с мая 2015 г. начата терапия гозерелином и анастрозолом.

В декабре 2018 г. выявлено прогрессирование заболевания (увеличение размеров и количества медиастинальных лимфоузлов). Была выполнена двусторонняя овариэктомия и начата терапия фулвестрантом.

В мае 2019 г. выявлено прогрессирование заболевания и начата терапия по схеме Аромизин + эверолимус.

В феврале 2020 г. выявлено прогрессирование заболевания (рост метаболической активности опухолевых узлов правой молочной железы, увеличение размеров аксиллярных лимфоузлов справа). Выявлена мутация PIK3CA.

К этому моменту у пациентки были сопутствующие заболевания: диабет типа 2 с 2016 г., ожирение 2-й степени. Проводилась терапия: Джардинс 25 мг, Випидия 25 мг/сут (назначено эндокринологом). Образ жизни: минимальная физическая активность, диету строго не соблюдает.

В феврале 2020 г. начата терапия фулвестрантом и алпелисибом (300 мг/сут). На момент начала терапии уровень глюкозы – 6,7 ммоль/л, гликированный гемоглобин – 6,9%. Через 1 нед от начала терапии уровень глюкозы повысился до 15 ммоль/л (3-я степень гипергликемии). Терапия алпелиси-

бом была приостановлена, назначен инсулин. Через 5 дней от начала инсулинотерапии уровень глюкозы натощак пришел в норму. Возобновлен прием алпелисиба с редукцией дозы до 250 мг/сут.

Через 1 нед развилось осложнение – сыпь 3-й степени (80% тела), терапия алпелисибом была приостановлена, назначена антигистаминная терапия (дезлоратадин). Через 2 дня осталась неактивная сыпь на конечностях, через 4 дня сыпь была полностью купирована. Прием алпелисиба возобновлен в прежней дозе (250 мг/сут).

Через 1 нед вновь повысился уровень глюкозы (10–11 ммоль/л). Модифицирована гипогликемическая терапия (добавлен инсулин), доза алпелисиба редуцирована до 200 мг/сут.

В октябре 2020 г. выявлено прогрессирование заболевания, начата терапия навельбином.

Вывод

Комбинация алпелисиба и фулвестранта обеспечила контроль заболевания в течение 8 мес с хорошим качеством жизни у предлеченной пациентки с сахарным диабетом типа 2.

ВОПРОСЫ ПО ОКОНЧАНИИ ВЫСТУПЛЕНИЯ

Являлась ли эта пациентка исходно, когда пришла к нам в клинику, кандидатом на терапию алпелисибом с учетом, во-первых, предлеченности, во-вторых, сопутствующей патологии и образа жизни? Требовалась ли ей консультация эндокринолога до начала терапии и предварительная модификация сахароснижающей терапии?

Ответ М. Арнедос: У нас мало данных относительно предлеченности, но те данные, которые есть, говорят, что это не влияет на эффективность терапии алпелисибом. А что касается диабета, то совершенно очевидно, что у данной пациентки он не был скомпенсирован. Для коррекции гипергликемии ей была назначена стандартная терапия, но важным моментом, на который пациентка не обратила должного внимания, был образ жизни: достаточная физическая нагрузка, правильное питание. Очень важно поднимать этот вопрос с пациентами, чтобы пытаться профилактировать нежелательные явления (НЯ) до того, как будет начата терапия алпелисибом, поскольку гипергликемия на его фоне может возникнуть быстро, в течение первых 2 нед от начала терапии. Наличие диабета в анамнезе не должно быть критерием отказа пациенту в терапии алпелисибом. При плохо контролируемом диабете я советую потратить время на достижение оптимального контроля над заболеванием до того, как будет начата терапия алпелисибом.

В данном случае гипергликемия была не единственной проблемой. У пациентки развилась сыпь. И это тоже распространенное НЯ, которое нужно профилактировать. В самом начале лечения нужно убедиться, что у пациентки есть антигистаминные препараты на случай, если вдруг появится сыпь. По данным исследования SOLAR-1, 3-я степень развивается достаточно редко, и в большинстве случаев это можно эффективно профилактировать антигистаминными препаратами.

Как онколог может оценить риск развития гипергликемии перед началом приема алпелисиба?

Ответ М. Арнедос: Мы всегда смотрим уровень гликированного гемоглобина и уровень глюкозы натощак. Если пациент без ожирения, если нет риска диабета, тогда мы начинаем терапию. Если же у пациента выявляется предиабет или диабет на этапе постановки диагноза и назначения препарата, мы назначаем визит к эндокринологу.

Назначаете ли Вы профилактически метформин? И назначаете ли Вы профилактически антигистаминные препараты?

Ответ М. Арнедос: Да, мы выписываем антигистаминную терапию в самом начале в качестве профилактики. Метформин профилактически назначаем только тем пациентам, у которых есть высокий риск развития гипергликемии, например предиабет.

Оптимальная последовательность терапии у пациентов с мутацией в гене PIK3CA Обзор выступления профессора М. Арнедос

В исследование SOLAR-1 были включены пациенты, ранее получавшие ЭТ. Пациенты, которые не получали ЭТ по поводу рРМЖ, считались пациентами «1-й линии». Часть пациентов были первично резистентными, но большинство имели вторичную резистентность. Также было несколько пациентов, предлеченных ингибиторами CDK4/6 (иCDK4/6) [16, 26]. По результатам этого исследования было показано, что в группе пациентов с мутацией в гене PIK3CA терапия алпелисибом дает преимущества как в 1, так и во 2-й линии (табл. 1). То есть ЭТ-резистентные пациенты могут получать преимущества от этой терапии [16, 17]. Пациенты с предшествующей терапией иCDK4/6 также получали преимущество от терапии алпелисибом [17].

Результаты исследования BYLieve подтвердили эти выводы. В этом клиническом исследовании было 3 группы пациентов: когорты А – пациенты, которые получали иCDK4/6 + ин-

гибитор ароматазы (ИА); когорты В – пациенты, которые получали иCDK4/6 + фулвестрант; когорты С – пациенты, которые прогрессировали на фоне ИА и получили химиотерапию или гормонотерапию [18]. В когорте А при терапии фулвестрантом в комбинации с алпелисибом основная конечная точка была достигнута (нижняя граница 95% доверительного интервала не превышала 30%), и через 6 мес были живы без прогрессирования заболевания 50,4% пациентов. И это однозначно положительный результат. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП), которая была рассчитана в этой когорте, составила 7,3 мес [27]. В когорте В были пациенты, которые получали от 1 до 3 линий предшествующей ЭТ по поводу метастатического заболевания. Они также получали преимущество. Медиана ВБП составила 5,7 мес, что превосходит имеющиеся результаты лечения после терапии иCDK4/6 [28–30]. Сравнение результатов исследования

Таблица 1. ВБП в группе пациентов с мутацией гена PIK3CA по данным исследования SOLAR-1 (алпелисиб + фулвестрант vs плацебо + фулвестрант) [16, 17]
Table 1. Progression-free survival in the group of patients with the PIK3CA gene mutation according to the SOLAR-1 study (alpelisib + fulvestrant vs placebo + fulvestrant) [16, 17]

Линия терапии	Чувствительность к ЭТ	Тип резистентности	Определение	n	Медиана ВБП, мес
1-я	Чувствительные	–	Рецидив ≥12 мес после окончания адъювантной ЭТ	39	22,1 vs 19,1
		Первичная резистентность	Рецидив <24 мес после окончания адъювантной ЭТ	25	9,0 vs 4,7
	Резистентные	Вторичная резистентность	Рецидив ≥24 мес, но <12 мес после окончания адъювантной ЭТ	113	
2-я	Резистентные	Первичная резистентность	Прогрессирование <6 мес после ЭТ рРМЖ	19	10,9 vs 3,7
		Вторичная резистентность	Прогрессирование ≥6 мес после ЭТ рРМЖ	132	

BYLieve с данными реальной клинической практики по эффективности различных видов терапии у пациентов с HR+ HER2- рМЖ с мутацией в гене *PIK3CA* и прогрессированием на иCDK4/6 показывает, что алпелисиб обеспечивает вдвое большую эффективность, чем другие виды терапии (медиана ВВП 7,3 мес в исследовании BYLieve против 3,6 мес на других видах терапии в реальной клинической практике) [28].

На основании полученных данных алпелисиб в сочетании с фулвестрантом одобрен к применению у женщин в постменопаузе и мужчин с HR+ HER2- рМЖ или мРМЖ с мутацией в гене *PIK3CA* после прогрессирования заболевания во время или после ЭТ.

Согласно инструкции по применению алпелисиба предшествующее использование фулвестранта не является препятствием для назначения алпелисиба в комбинации с фулвестрантом. В исследование SOLAR-1 такие пациентки не включались, однако в клиническом исследовании алпелисиба 1b фазы пациентки, предлеченные фулвестрантом, составляли 45%, и ответ на терапию у них был сравним с ответом тех пациенток, которые ранее фулвестрант не получали [31].

В исследовании SOLAR-1 данные по ОБ показывают увеличение медианы ОБ на 7,9 мес, однако заранее заданная статистическая достоверность отличий не была достигнута. Интересно, что в самой тяжелой подгруппе пациентов с метастазами в печени и легких (а таких было около 50% всех участников исследования) применение алпелисиба позволило увеличить медиану ОБ на 14,4 мес [32].

Согласно недавно опубликованным данным мутации гена *PIK3CA* могут быть связаны с повышенным риском метастазов

в головной мозг у пациентов. Так, в группе пациентов с ER+ HER2- мРМЖ метастазы в головной мозг значительно чаще отмечались именно у пациентов с мутациями в гене *PIK3CA* (30,8% по сравнению с 17,1% у пациентов без мутации *PIK3CA*; $p=0,0049$). Пациенты с мутациями имели более короткую медиану ОБ после диагностики метастазов в головной мозг, чем пациенты без мутаций в гене *PIK3CA* (0,5 года vs 1,1 года) [33]. Высокая частота метастазов в головной мозг и их плохой прогноз поднимают вопрос о том, могут ли иPI3K давать преимущество таким пациентам. Пациенты с метастазами в головной мозг не были включены в исследование SOLAR-1. Тем не менее были описаны отдельные случаи регрессии или стабилизации прогрессирующих поражений головного мозга у пациентов с HR+ HER2- мРМЖ, получавших ЭТ + алпелисиб [34]. В другом исследовании была выявлена связь между ОБ и продолжением ЭТ после диагностики метастазов в головной мозг. Медиана ОБ у пациентов, получавших ЭТ после выявления метастазов в головной мозг, составила 15 мес vs 4 мес у пациентов, не получавших ЭТ ($p<0,001$) [35]. То есть локализация метастазов не должна быть ограничением при выборе терапии.

Выводы

- Преимущество алпелисиба наблюдается у пациентов с резистентностью к ЭТ, в том числе у пациентов, получавших ранее иCDK4/6.
- Подгрупповой анализ показывает преимущество алпелисиба у всех групп пациентов, в том числе у пациентов, ранее получавших фулвестрант, у пациентов с метастазами в легких, печени и головном мозге.

ВОПРОСЫ ПО ОКОНЧАНИИ ВЫСТУПЛЕНИЯ

Есть ли какие-то предпочтения в отношении выбора иCDK4/6 для лечения пациентов с мутацией в гене *PIK3CA*?

Ответ М. Арнедос: Мутация *PIK3CA* не будет являться для меня фактором, определяющим выбор иCDK4/6. Нельзя сравнивать подгрупповой анализ из разных исследований с разными пациентами. То есть нельзя сказать, что один иCDK4/6 лучше, чем другой, в отношении мутации *PIK3CA*. У меня лично нет предпочтений на основании выявления мутации гена *PIK3CA*. Руководствоваться стоит индивидуальной переносимостью иCDK4/6, рисками появления НЯ. Но с точки зрения эффективности этой терапии нет данных, которые говорили бы в пользу того, что надо выбирать один иCDK4/6, а не другой.

Будет ли отличаться тактика лечения пациентов с мутацией гена *PIK3CA* в пре- и постменопаузе?

Ответ М.И. Глузмана: Тактика не должна отличаться. Если мы говорим про 1-ю линию лечения и назначение иCDK4/6, то существует исследование с рибоциклибом у пременопаузальных женщин, и результаты одинаковые вне зависимости от наличия или отсутствия у них мутации гена *PIK3CA*.

Ответ М.А. Фролова: Мы всегда выключаем функцию яичников у пациенток, которые получают ИА или фулвестрант, поэтому мы говорим об условной пременопаузе. Пациентка находится в искусственной менопаузе. Более того, мы чаще всего рекомендуем и стараемся выполнить пациентке овариоэктомия, чтобы достичь стойкой менопаузы. Поэтому отличий нет. Важно контролировать уровень эстрадиола, чтобы убедиться, что пациентка находится в стойкой менопаузе на фоне лекарственной овариальной супрессии аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона.

Заключительные комментарии

М.А. Фролова: Лечение пациента с HR+ HER2- мРМЖ – это долгая дистанция. Поэтому в самом начале, когда он только приходит, важно определить стратегию, как наиболее оптимально, с наибольшей эффективностью использовать потенциал каждого препарата. Очень важно, мне кажется, все знать сразу в начале пути. В том числе сразу определить мутацию в гене *PIK3CA*, не дожидаясь прогрессирования. Часто разбираю клинические случаи и вижу, что в 1-й линии пациенту назначается фулвестрант либо в монорежиме, либо с иCDK4/6, не очень понятно, почему. Особых преимуществ в этой терапии нет. И у меня всегда вопрос: а что дальше? Что мы назначим во 2-й линии, если у пациента обнаружится мутация *PIK3CA*? Вот поэтому очень важно такие показатели, как мутации *PIK3CA*, определять уже в начале пути, чтобы выстроить стратегический план лечения наших пациентов.

М. Арнедос: Мутация *PIK3CA* существует, и сейчас у нас есть очень хороший способ таргетно воздействовать на нее. Сейчас в арсенале появилось новое противоопухолевое средство, и нам надо его использовать, надо находить пациентов, ко-

торые получают максимальную пользу от этой терапии. Естественно, это не простой препарат. У всех препаратов есть побочные эффекты, но это не должно нас останавливать. Мы должны сверяться с рекомендациями, с руководством. Обязательно мониторировать состояние пациента, особенно в самом начале терапии. Очень хорошо, что такой препарат есть. И самое главное – его использовать, раз уж есть такая возможность.

И.П. Ганьшина: В заключение хочу сказать, что меня всегда привлекала идея таргетной терапии. Она всегда казалась очень перспективной и эффективной для лечения наших пациентов. Нашел мишень – воздействуй на нее и получай эффект. И если до недавнего времени мы ориентировались на данные иммуногистохимии, выявляли HER2-статус, лечили HER2-препаратами, то сейчас мы перешли на новый уровень. Мы определяем мутации генов, в частности *PIK3CA*, и уже имеем в руках таргетные препараты, которые позволяют получить эффект. Я надеюсь, что эти препараты не последние, которые мы получим для лечения HER2- люминального РМЖ. Надеюсь, что варианты таргетной терапии будут развиваться и дальше.

Литература/References

1. Hennessy B, Smith D, Ram P, et al. Exploiting the PI3K/AKT pathway for cancer drug discovery. *Nat Rev Drug Discov*. 2005;4(12):988-1004. DOI:10.1038/nrd1902
2. Miller TW, Balko JM, Arteaga CL. Phosphatidylinositol 3-kinase and antiestrogen resistance in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(33):4452-61. DOI:10.1200/JCO.2010.34.4879
3. Bosch A, Li Z, Bergamaschi A, et al. PI3K inhibition results in enhanced estrogen receptor function and dependence in hormone receptor-positive breast cancer. *Sci Transl Med*. 2015;7(283):283ra51. DOI:10.1126/scitranslmed.aaa4442
4. Janku F, Yap TA, Meric-Bernstam F. Targeting the PI3K pathway in cancer: are we making headway? *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(5):273-91. DOI:10.1038/nrd1902
5. Prat A, Baselga J. The role of hormonal therapy in the management of hormonal-receptor-positive breast cancer with co-expression of HER2. *Nat Clin Pract Oncol*. 2008;5(9):531-42. DOI:10.1038/npcrnc1179
6. Toska E, Osmanbeyoglu HU, Castel P, et al. PI3K pathway regulates ER-dependent transcription in breast cancer through the epigenetic regulator KMT2D. *Science*. 2017;355(6331):1324-30. DOI:10.1126/science.aah6893
7. Vanhaesebroeck B, Guillemet-Guibert J, Graupera M, et al. The emerging mechanisms of isoform-specific PI3K signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2010;11(5):329-41. DOI:10.1038/nrm2882
8. Criscitiello C, Marra A, Curigliano G. PIK3CA mutation assessment in HR+/HER2- metastatic breast cancer: overview for oncology clinical practice. *J Mol Pathol*. 2021;242-54. DOI:10.3390/jmp2010005
9. The Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2012;490(7418):61-70. DOI:10.1038/nature11412
10. Zardavas D, Te Marvelde L, Milne RL, et al. Tumor PIK3CA genotype and prognosis in early-stage breast cancer: a pooled analysis of individual patient data. *J Clin Oncol*. 2018;36(10):981-90. DOI:10.1200/JCO.2017.74.8301
11. Mayer IA, Prat A, Egle D, et al. A phase II randomized study of neoadjuvant letrozole plus alpelisib for hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative breast cancer (NEO-ORR). *Clin Cancer Res*. 2019;25(10):2975-87. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-18-3160
12. Bertucci F, Ng CKY, Patounis A, et al. Genomic characterization of metastatic breast cancers. *Nature*. 2019;569(7757):560-4. DOI:10.1038/s41586-019-1056-z
13. Razavi P, Chang MT, Xu G, et al. The genomic landscape of endocrine-resistant advanced breast cancers. *Cancer Cell*. 2018;34(3):427-38.e6. DOI:10.1016/j.ccell.2018.08.008
14. Mosele F, Stefanovska B, Lusque A, et al. Outcome and molecular landscape of patients with PIK3CA-mutated metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2020;31(3):377-86. DOI:10.1016/j.annonc.2019.11.006
15. Baselga J, Im SA, Iwata H, et al. Buparlisib plus fulvestrant versus placebo plus fulvestrant in postmenopausal, hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (BELLE-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(7):904-16. DOI:10.1016/S1473-2445(17)30376-5
16. Andre F, Ciruelos E, Rubovszky G, et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019;380:1929-40. DOI:10.1056/NEJMoa1813904
17. Juric D, Ciruelos E, Rubovszky G, et al. Alpelisib + fulvestrant for advanced breast cancer: Subgroup analyses from the phase III SOLAR-1 trial [abstract]. In: Proceedings of the 2018 San Antonio Breast Cancer Symposium; 2018 Dec 4-8; San Antonio, TX. Philadelphia (PA): AACR. Cancer Res. 2019;79(4 Suppl.):Abstract GS3-08. DOI:10.1158/1538-7445.SABCS18-GS3-08
18. Rugo H, Mayer I, Conte P, et al. Prevalence of PIK3CA mutations in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor-2-negative advanced breast cancer from the SOLAR-1 trial [abstract]. In: Proceedings of the American Association for Cancer Research Annual Meeting 2019; 2019 Mar 29 - Apr 3; Atlanta, GA. Philadelphia (PA): AACR. Cancer Res. 2019;79(13 Suppl.):Abstract CT142.
19. Mollon L, et al. AACR 2018. Abstract 1207 [poster].
20. Qin H, Liu L, Sun S, et al. The impact of PI3K inhibitors on breast cancer cell and its tumor microenvironment. *PeerJ*. 2018;6:e5092. DOI:10.7717/peerj.5092
21. Ligresti G, Militello L, Steelman LS, et al. PIK3CA mutations in human solid tumors: role in sensitivity to various therapeutic approaches. *Cell Cycle*. 2009;8(9):352-8. DOI:10.4161/cc.8.9.8255
22. Samuels Y, Wang Z, Bardelli A, et al. High frequency of mutations of the PIK3CA gene in human cancers. *Science*. 2004;304(5670):554. DOI:10.1126/science.1096502
23. Ciruelos EM, Loibl S, Mayer IA, et al. Clinical outcomes of alpelisib plus fulvestrant in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer with PIK3CA alterations detected in plasma ctDNA by next-generation sequencing: Biomarker analysis from the SOLAR-1 study [abstract]. In: Proceedings of the 2020 San Antonio Breast Cancer Virtual Symposium; 2020 Dec 8-11; San Antonio, TX. Philadelphia (PA): AACR. Cancer Res. 2021;81(4 Suppl.):Abstract PD2-06. DOI:10.1158/1538-7445.SABCS20-PD2-06
24. Vasan N, Razavi P, Johnson JL, et al. Double PIK3CA mutations in cis increase oncogenicity and sensitivity to PI3K inhibitors. *Science*. 2019;366(6466):714-23. DOI:10.1126/science.aaw9032
25. Соколова Т.Н., Алексахина С.Н., Янус Г.А., и др. Частота и спектр мутаций PIK3CA при гормонозависимом HER2-отрицательном распространенном раке молочной железы у российских пациенток. *Современная Онкология*. 2021;23(1):61-7. DOI:10.26442/18151434.2021.1.200744 [Sokolova TN, Aleksakhina SN, Yanus GA, et al. The frequency and spectrum of PIK3CA mutations in patients with estrogen receptor-positive HER2-negative advanced breast cancer residing in various regions of Russia. *Journal of Modern Oncology*. 2021;23(1):61-7 (in Russian)]. DOI:10.26442/18151434.2021.1.200744
26. Cardoso F, Senkus E, Costa A, et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for advanced breast cancer (ABC 4). *Ann Oncol*. 2018;29(8):1634-57. DOI:10.1093/annonc/mdy192
27. Rugo HS, Lerebours F, Ciruelos E, et al. Alpelisib plus fulvestrant in PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer after a CDK4/6 inhibitor (BYLieve): one cohort of a phase 2, multicentre, open-label, non-comparative study. *Lancet Oncol*. 2021;22(4):489-98. DOI:10.1016/S1473-2445(21)00034-6
28. Rugo HS, Lerebours F, Ciruelos E, et al. Alpelisib (ALP) + fulvestrant (FUL) in patients (pts) with PIK3CA-mutated (mut) hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC) previously treated with cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor (CDKi) + aromatase inhibitor (AI): BYLieve study results. Presented at: ASCO20 Virtual Scientific Program. *J Clin Oncol*. 2020;38(Suppl.):abstr. 1006.
29. Andre F, Ciruelos E, Rubovszky G, et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019;380:1929-40. DOI:10.1056/NEJMoa1813904
30. Rugo H, Lerebours F, Juric D, et al. Alpelisib + letrozole in patients with PIK3CA-mutated, hormone-receptor positive (HR+), human epidermal growth factor receptor-2-negative previously treated with a cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor (CDK4/6) + fulvestrant: BYLieve study results. Abstracts: 2020 San Antonio Breast Cancer Virtual Symposium; December 8-11, 2020; San Antonio, Texas. Poster PD2-07. DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS20-PD2-07
31. Juric D, Janku F, Rodon J, et al. Alpelisib plus fulvestrant in PIK3CA-altered and PIK3CA-wild-type estrogen receptor-positive advanced breast cancer: a phase 1b clinical trial. *JAMA Oncol*. 2019;5(2):e184475. DOI:10.1001/jamaoncol.2018.4475
32. Andre F et al. Overall survival (os) results from SOLAR-1, a phase III study of alpelisib (ALP) + fulvestrant (FUL) for hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC). *Ann Oncol*. 2020;31(Suppl. 4):S1142-215.
33. Fitzgerald DM, Muzikansky A, Pinto C, et al. 318P. Association between PIK3CA mutation status and development of brain metastases in HR+/HER2- metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2019;30(Suppl. 5):v110. DOI:10.1093/annonc/mdz242.013
34. Batalini F, Moulder SL, Winer EP, et al. Response of brain metastases from PIK3CA-mutant breast cancer to alpelisib. *JCO Precis Oncol*. 2020;4:PO.19.00403. DOI:10.1200/PO.19.00403
35. Bergen ES, Berghoff AS, Medjedovic M, et al. Continued endocrine therapy is associated with improved survival in patients with breast cancer brain metastases. *Clin Cancer Res*. 2019;25(9):2737-44. DOI:10.1158/1078-0432
36. Arthur LM, Turnbull AK, Renshaw L, et al. Changes in PIK3CA mutation status are not associated with recurrence, metastatic disease or progression in endocrine-treated breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;147(1):211-9. DOI:10.1007/s10549-014-3080-x

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.05.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 12.07.2021



OMNIDOCTOR.RU

Результаты изучения иммунофенотипа рака молочной железы и его взаимосвязь с показателями гемопоэза

Д.А. Рябчиков¹, С.В. Чулкова^{1,2}, Ф.А. Шамилов¹, Н.В. Чантурия^{1,3}, С.Д. Желтиков^{1,3}, Н.Н. Тупицын¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Использование иммунотерапевтических подходов в лечении рака требует глубокого и всестороннего понимания биологических особенностей опухоли. В этой связи изучение иммунофенотипа опухоли является одним из ведущих научных направлений. Молекулы главного комплекса гистосовместимости рассматриваются как перспективные маркеры предсказания эффективности иммунотерапии.

Цель. Изучить иммунофенотип опухоли при различных молекулярных подтипах рака молочной железы (РМЖ).

Материалы и методы. В исследование включены 99 больных РМЖ. Люминальный рак – 84,8% (n=83), Erb-B2 сверхэкспрессирующий (HER2+) подтип – 5,0% случаев (n=5), трижды негативный подтип РМЖ – 10,2% (n=10). Стадии: T1 (51,5%), T2 (44,4%), T3 (2,0%). Метастатическое поражение лимфоузлов (N+) отмечено в 39,4% (n=39) случаев. Степень злокачественности в 80,8% соответствовала G2. Изучены образцы опухолевой ткани и костного мозга. Иммунофенотипирование опухоли проводилось на криостатных срезах методом иммунофлуоресценции. Использованы антитела к HLA-I, HLA-DR, CD71, напрямую конъюгированные с флуорохромами PE, FITC, PE-Cy5. Костный мозг изучался морфологическим методом с применением световой микроскопии. Статистическую обработку данных выполняли с использованием пакета IBM-SPSS Statistics v.21.

Результаты. При люминальном РМЖ (ЛРМЖ) в 50,8% (31/61) случаев молекула HLA-I на мембране отсутствует или экспрессируется единичными опухолевыми клетками. Снижение уровней экспрессии HLA-I при люминальном подтипе сочеталось с отсутствием антигенов HLA-DR, что установлено в 63,1% случаев. Более высокая частота экспрессии HLA-I наблюдается при Erb-B2 сверхэкспрессирующем и трижды негативном подтипе РМЖ; $p > 0,05$. Экспрессия CD71 выявлена в 67,8% (40/59) исследуемых образцов люминального подтипа. При трижды негативном подтипе РМЖ установлено, что CD71 экспрессируется на поверхности большинства опухолевых клеток (70%). Статистически значимых различий между изученными молекулярными подтипами РМЖ не выявлено. Анализ в пределах люминальных подтипов выявил, что при B-подтипах экспрессия CD71 наблюдалась гораздо чаще: 76,5% (n=26) и 75% (n=3) против 52,4% (n=11). HLA-I экспрессирующие опухоли люминального рака характеризовались более высокими уровнями эритроидных предшественников (полихроматофильных нормобластов $9,0 \pm 0,9$ и $5,8 \pm 0,8\%$, $p = 0,017$; оксифильных нормобластов $7,9 \pm 0,7$ и $5,3 \pm 0,6\%$, $p = 0,008$), увеличением суммы клеток эритроидного ростка ($17,7 \pm 1,5$ и $11,6 \pm 1,5\%$, $p = 0,009$) и повышенным содержанием миелокариоцитов ($93,1 \pm 17,1$ тыс/мкл против $57,3 \pm 9,0$ тыс/мкл, $p = 0,083$).

Заключение. При ЛРМЖ отмечено снижение уровней экспрессии молекул HLA I класса в сочетании с отсутствием на мембране опухолевых клеток антигенов HLA-DR, что наблюдалось в более чем 1/2 анализируемых образцов. Частота экспрессии при трижды негативном раке выше, чем при люминальном подтипе. Статистически значимых различий между молекулярными подтипами в уровне экспрессии молекул HLA I и II класса не выявлено. Экспрессия трансферринового рецептора отмечена в большинстве случаев трижды негативного подтипа РМЖ. Установлена связь экспрессии молекул гистосовместимости HLA-I с показателями гемопоэза при ЛРМЖ.

Ключевые слова: люминальный рак молочной железы, иммунофенотип, HLA-I, HLA-II, CD71, костный мозг, гемопоэз

Для цитирования: Рябчиков Д.А., Чулкова С.В., Шамилов Ф.А., Чантурия Н.В., Желтиков С.Д., Тупицын Н.Н. Результаты изучения иммунофенотипа рака молочной железы и его взаимосвязь с показателями гемопоэза. Современная Онкология. 2021; 23 (2): 275–279. DOI: 10.26442/18151434.2021.2.200958

Информация об авторах / Information about the authors

Чулкова Светлана Васильевна – канд. мед. наук, доц., ст. науч. сотр. лаб. иммунологии гемопоэза НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», доц. каф. онкологии и лучевой терапии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: chulkova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4412-5019

Рябчиков Денис Анатольевич – д-р мед. наук, зав. отд-нием хирургического лечения опухолей молочной железы №16 НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: dr.denisr@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2670-2361

Шамилов Фархад Азерович – канд. мед. наук, врач-онколог отд-ния хирургического лечения опухолей молочной железы №16 НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: farkhad8282@gmail.com

Чантурия Насиль Валерьевна – аспирант каф. ФДПО онкологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», врач-онколог хирургического отд-ния №16 НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: naily.chanturiya@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7903-6417

Желтиков Сергей Дмитриевич – ординатор каф. ФДПО онкологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», ординатор хирургического отд-ния №16 НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: dr.zheltikov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5292-5924

Тупицын Николай Николаевич – д-р мед. наук, проф., рук. лаб. иммунологии гемопоэза НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: nntca@yahoo.com; ORCID: 0000-0003-3966-128X

Svetlana V. Chulkova – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: chulkova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4412-5019

Denis A. Ryabchikov – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: dr.denisr@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2670-2361

Farhad A. Shamilov – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: farkhad8282@gmail.com

Nail V. Chanturiya – Graduate Student, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: naily.chanturiya@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7903-6417

Sergey D. Zheltikov – Resident, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: dr.zheltikov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5292-5924

Nikolai N. Tupitsyn – D. Sci. (Med.), Prof., Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: nntca@yahoo.com; ORCID: 0000-0003-3966-128X

Breast cancer immunophenotype and its relationship with haematopoiesis

Denis A. Ryabchikov¹, Svetlana V. Chulkova^{1,2}, Farhad A. Shamilov¹, Nail V. Chanturia^{1,3}, Sergey D. Zheltikov^{1,3}, Nikolay N. Tupitsyn¹

¹Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

³Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Abstract

Background. The applying of immunotherapeutic approaches in cancer treatment requires a deep and comprehensive understanding of the tumor biological characteristics. In this regard, the study of the tumor immunophenotype is one of the leading scientific directions. The major histocompatibility complex molecules are considered to be the promising markers of the immunotherapy effectiveness prediction.

Aim. To research tumor immunophenotype in different molecular subtypes of breast cancer (BC).

Materials and methods. The study included 99 patients with BC. Luminal cancer – 84.8% (n=83), Erb-B2 overexpressing (HER2+) subtype – 5.0% of cases (n=5), triple-negative BC – 10.2% (n=10). Stages: T1 (51.5%), T2 (44.4%), T3 (2.0%). Lymph node metastases (N+) were present in 39.4% (n=39) of cases. Grade of malignancy: 80.8% (G2). Samples of tumor tissue and bone marrow were examined. Immunophenotyping of the tumor was carried out on cryostat sections by the method of immunofluorescence. Antibodies to HLA-I, HLA-DR, CD71 were used and were directly conjugated to fluorochromes PE, FITC, PE-Cy5. The bone marrow was examined by a morphological method using light microscopy. Statistical data processing was performed using the IBM-SPSS statistics v2.1.

Results. In 50.8% (31/61) cases of luminal BC (LBC), the HLA-I molecule is absent on the membrane or is expressed by single tumor cells. A decrease in HLA-I expression levels in the luminal subtype was combined with the absence of HLA-DR antigens, which was found in 63.1% of cases. A higher frequency of HLA-I expression is observed in the Erb-B2 overexpressing BC, the differences are insignificant. Expression of CD71 was detected in 67.8% (40/59) of the studied samples of LBC. CD71 was expressed on the surface of most tumor cells (70%) in triple-negative BC. There were no statistically significant differences between the studied molecular subtypes of BC. Analysis of the luminal subtypes revealed that CD71 expression was observed much more often in luminal B subtype: 76.5% (n=26) and 75% (n=3) versus 52.4% (n=11). HLA-I expressing luminal cancer were characterized by higher levels of erythroid precursors (polychromatophilic normoblasts 9.0 ± 0.9 and $5.8 \pm 0.8\%$, $p=0.0017$; oxyphilic normoblasts 7.9 ± 0.7 and $5.3 \pm 0.6\%$, $p=0.008$), an increase in the amount of erythroid germ cells (17.7 ± 1.5 and $11.6 \pm 1.5\%$, $p=0.009$) and an increased content of myelokaryocytes (93.1 ± 17.1 thousand/ μ l versus 57.3 ± 9.0 thousand/ μ l, $p=0.083$).

Conclusion. In LBC a decrease in the expression levels of HLA-I class molecules was noted in combination with the absence of HLA-DR antigens on the membrane of tumor cells, which was observed in more than half of the analyzed samples. The frequency of expression in triple-negative cancer is higher than in the luminal subtype. There were no statistically significant differences between molecular subtypes by the level of expression of HLA-I and II class molecules. Transferrin receptor expression has been reported in most cases of triple-negative BC subtype. The interconnection between the expression of HLA-I histocompatibility molecules and hematopoietic parameters in LBC has been established.

Keywords: luminal breast cancer, immunophenotype, HLA-I, HLA-II, CD71, bone marrow, hematopoiesis

For citation: Ryabchikov DA, Chulkova SV, Shamilov FA, Chanturia NV, Zheltikov SD, Tupitsyn NN. Breast cancer immunophenotype and its relationship with haematopoiesis. Journal of Modern Oncology. 2021; 23 (2): 275–279. DOI: 10.26442/18151434.2021.2.200958

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является лидирующей онкопатологией у женщин во всем мире. Современные стратегии, включающие адъювантные и неадъювантные режимы системной терапии, позволяют добиться довольно хороших результатов лечения [1, 2]. Такие успехи стали возможны благодаря внедрению новых стандартов лечения, которые базируются на определении молекулярных маркеров, позволяющих уточнить подтипы РМЖ и подобрать наиболее оптимальный вид терапии. Наряду с этим важным является установление иммунологических маркеров, характеризующих фундаментальные биологические свойства опухоли с позиций уклонения от иммунного контроля. Ключевыми среди иммунологических маркеров считаются молекулы главного комплекса гистосовместимости (HLA I и II класса), которые, являясь примитивными рецепторами для антигенных пептидов, опосредуют Т-клеточный противоопухолевый ответ [3].

В норме антигены главного комплекса гистосовместимости экспрессируются на всех ядросодержащих клетках, включая эпителиоциты молочной железы. Утрата данных молекул, частичная или полная, может наблюдаться при различных злокачественных опухолях, в том числе при РМЖ [4, 5]. Потеря экспрессии HLA-детерминант или ее подавление на опухолевых клетках представляет собой механизм, позволяющий клеткам рака уклоняться от уничтожения цитотоксическими Т-лимфоцитами, что делает возможным распространение опухоли и метастазирование [4].

По мнению исследователей, экспрессия HLA-детерминант может различаться при подтипах РМЖ и коррелировать с от-

ветом на проводимое лекарственное лечение, выживаемостью больных [6]. Поэтому значительная доля научных изысканий посвящена изучению антигенов HLA I и II класса, клиническая значимость экспрессии которых при РМЖ до сих пор является предметом напряженных дискуссий [7].

Не меньший научный интерес вызывает рецептор трансферрина CD71, экспрессия которого придает ростовые преимущества опухолевой клетке [8, 9]. В работе Е.В. Артамоновой продемонстрирована его роль как фактора неблагоприятного прогноза при РМЖ [9]. При оценке отдаленных результатов лечения авторами установлено, что отсутствие на мембране опухолевых клеток трансферринового рецептора ассоциируется с более высокой общей и безрецидивной выживаемостью, тогда как фенотип опухоли, характеризующийся мономорфной или даже мозаичной экспрессией CD71, коррелирует с ухудшением показателей выживаемости.

Новым аспектом научных исследований в последние годы стало изучение костного мозга при злокачественных опухолях, которое выявило особенности гемопоэза. Установлены изменения показателей кроветворения при целом ряде опухолей: меланоме, раке яичников, раке легкого, РМЖ [10–13]. Обсуждается их связь с клинико-морфологическими характеристиками опухоли.

Изучение экспрессии молекулярных детерминант HLA I и II класса, рецептора трансферрина при различных молекулярных подтипах РМЖ может помочь раскрыть специфические биологические свойства опухоли и найти пути коррекции этих нарушений с помощью иммунотерапевтических подходов в будущем.

Материалы и методы

Материалом данного исследования послужили образцы опухолевой ткани и костного мозга. Всего включены 99 больных РМЖ, которые прошли обследование и получили лечение в условиях ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». Возраст больных варьировал от 26 до 83 лет, средний возраст – $54,9 \pm 11,2$ года. Диагноз у всех больных поставлен на основании клинических, рентгенологических и морфологических данных. Люминальный РМЖ (ЛРМЖ) диагностирован у 84,8% ($n=83$) больных, из которых у 39,7% ($n=33$) верифицирован люминальный подтип А; у 49,5% ($n=41$) – В-HER2-негативный подтип; у 10,8% ($n=9$) – В-HER2-позитивный подтип. Erb-B2 сверхэкспрессирующий (HER2+) подтип РМЖ диагностирован в 5,0% случаев ($n=5$), трижды негативный подтип РМЖ – в 10,2% ($n=10$); рис. 1. В соответствии с данными патоморфологического исследования в большинстве случаев РМЖ соответствовал стадии Т1 (51,5%) и Т2 (44,4%), стадия Т3 установлена у 2,0% больных. Метастатическое поражение лимфоузлов (N+) наблюдалось в 39,4% ($n=39$), в остальных случаях лимфоузлы интактны (N0). Чаще всего степень злокачественности опухоли соответствовала G2 (80,8%).

Имунофенотипирование опухоли и исследование костного мозга выполняли в лаборатории иммунологии гемопоэза НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». Имунофенотипирование проводилось на криостатных срезах методом иммунофлуоресценции. Криостатные срезы, помещенные на предметные стекла, фиксировали в течение 10 мин в ацетоне при температуре 4°C . Затем отмывали в среде 199 (pH 7,2–7,4) и наносили моноклональные антитела. Инкубировали 30 мин, повторно отмывали и наносили ФИТЦ-меченные F(ab)2 – фрагменты антисыворотки. После инкубации и отмывания препараты консервировали 50% глицерином на физиологическом растворе. Готовые препараты закрывали покровными стеклами. Учет реакции выполняли на люминисцентном микроскопе ZEISS (AXIOSKOP, Германия) полуколичественным методом. Частичная/выраженная реакция: 10–80% клеток или все опухолевые клетки экспрессируют анализируемый антиген. Отрицательная реакция: обнаруживались единичные антигенположительные опухолевые клетки либо констатировалось полное отсутствие экспрессии изучаемого антигена. Изучена экспрессия опухолевыми клетками молекул главного комплекса гистосовместимости HLA-I, HLA-DR, рецептора трансферрина CD71. Прямые конъюгаты антител с флуорохромами PE, FITC, PE-Cy5 произведены фирмами Beckman Coulter и Becton Dickinson (США).

Для исследования костного мозга применялся морфологический метод. Костный мозг получен путем стерильной пункции. Из каждого пунктата изготавливали по 6 препаратов, которые окрашивали по Романовскому. Оценка клеточности костного мозга осуществлялась на гематологическом анализаторе. При световой микроскопии врачами-морфологами производился подсчет клеточных элементов миелогаммы, а также поиск комплексов опухолевых клеток с целью исключения метастатического поражения костного мозга.

Статистическую обработку данных выполняли с использованием пакета IBM-SPSS Statistics v. 21. Осуществляли анализ корреляций по Пирсону или Спирмену, подсчет распределения частот по категориям с непрерывными и дискретными переменными (критерий Фишера и χ^2 по Пирсону). Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Изучена экспрессия HLA I и II класса при люминальном, Erb-B2 сверхэкспрессирующем и трижды негативном молекулярных подтипах РМЖ. Данные сравнения экспрессии молекул HLA I класса, HLA-DR всех трех групп подтипов РМЖ представлены в табл. 1.

При изучении экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости установлено, что в 50,8% (31/61) случаев при ЛРМЖ антиген HLA I класса на мембране отсутствует или экспрессируется единичными опухолевыми клетками. Экспрессия данной молекулы всеми клетками образца или частью отмечена в 49,2% случаев. Снижение уровней экспрессии молекул HLA I класса сочеталось с отсутствием на мембране опухолевых клеток антигенов HLA-DR, которые являются

Рис. 1. Распределение больных в зависимости от молекулярного подтипа РМЖ.
Fig. 1. The distribution of patients depending on the molecular subtype of BC.

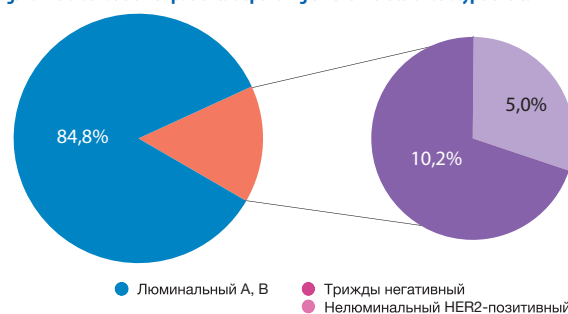
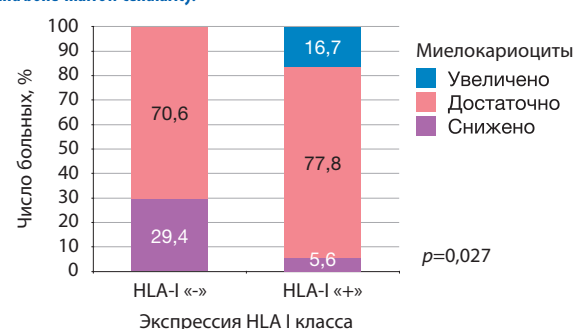


Рис. 2. Взаимосвязь экспрессии антигена HLA-I на клетках ЛРМЖ с клеточностью костного мозга.
Fig. 2. The relationship between the expression of HLA-I antigen on LBC cells and bone-marrow cellularity.



рецепторами для антигенных пептидов Т-хелперов. Утрата этих антигенов выявлена в 63,1% (36/57) случаев ЛРМЖ. HLA-DR антиген экспрессировался большинством опухолевых клеток, или имелась его слабая экспрессия частью клеток исследуемого образца в 36,9% (21/57) наблюдений. Как видим, частота экспрессии HLA-DR сходна с таковой при HLA-I.

Изучение Erb-B2 сверхэкспрессирующего РМЖ установило, что в 100% случаев наблюдается утрата молекул главного комплекса гистосовместимости HLA II класса, тогда как экспрессия антигена HLA I класса сохранялась.

При трижды негативном РМЖ экспрессия молекул HLA-I наблюдалась в 70% (7/10) исследуемых образцов опухоли. Отсутствовал антиген HLA-I или экспрессировался единичными опухолевыми клетками в 30% (3/10) случаев. Утрата антигена HLA-DR наблюдалась в 70,0% (7/10), а сохранная экспрессия отмечена в 30% (3/10), что сопоставимо с данными, полученными при ЛРМЖ.

По данным литературы, пропорция антигенпозитивных клеток в отношении экспрессии молекул HLA-I, HLA-DR наблюдается в небольшом проценте случаев, чаще РМЖ характеризуется утратой молекул главного комплекса гистосовместимости как HLA I, так и II класса [14, 15]. Результаты нашей работы согласуются с литературными данными. Изученные молекулярные подтипы РМЖ характеризуются снижением экспрессии данных антигенов. Однако справедливо отметить, что в отношении молекул HLA-I наблюдается более высокая частота их экспрессии при Erb-B2 сверхэкспрессирующем и трижды негативном РМЖ, хотя статистически различия недостоверны. Сохранение экспрессии HLA, как полагают некоторые авторы, может быть связано с ранними стадиями рака, которые, надо отметить, преобладали в нашей выборке [14]. С другой стороны, такое различие может быть характерным признаком отдельного подтипа РМЖ. В своем исследовании B. Sinn и соавт. изучили частоту экспрессии антигенов HLA I класса при нескольких подтипах РМЖ: РГ-/HER2-, РГ+/HER2-, РГ-/HER2+, РГ+/HER2+ [15]. Авторы обратили внимание, что при трижды негативном подтипе, который, как известно, отличается агрессивным течением, частота экспрессии составила 81%, что по сравнению с другими подтипами значительно выше. Принимая это во внимание и учитывая полученные результаты в нашей работе, полагаем, необходимо продолжить набор больных для проведения дальнейших исследований.

Таблица 1. Экспрессия HLA-I, HLA-DR при различных молекулярных подтипах РМЖ
Table 1. Expression of HLA-I, HLA-DR in case of different molecular subtypes of BC

Экспрессия антигена	Молекулярный подтип РМЖ					
	ЛРМЖ		Erb-B2		ТНРМЖ	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
HLA-I «-»	31	50,8	0	0	3	30,0
HLA-I «+»	30	49,2	2	100	7	70,0
HLA-DR «-»	36	63,1	3	100	7	70,0
HLA-DR «+»	21	36,9	-	-	3	30,0

Примечание. ЛРМЖ – ЛРМЖ А и В подтипов, ТНРМЖ – трижды негативный РМЖ; $p>0,05$.

Таблица 2. Экспрессия CD71 при различных молекулярных подтипах РМЖ
Table 2. Expression of CD71 in case of different molecular BC subtypes

Экспрессия антигена	Молекулярный подтип РМЖ					
	ЛРМЖ		Erb-B2		ТНРМЖ	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
CD-71, $p>0,05$						
Нет/единичные опухолевые клетки	19	32,2	2	66,7	3	30,0
Часть клеток/все клетки	40	67,8	1	33,3	7	70,0
Всего	59	100	3	100	10	100

Таблица 3. Сравнение экспрессии HLA-I, HLA-DR при люминальных А и В подтипах
Table 3. The comparison between the expression HLA-I and HLA-DR in luminal A and B subtypes

Экспрессия антигена	А		B-HER2-		B-HER2+	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
HLA-I «-»	12	54,5	18	51,4	1	25,0
HLA-I «+»	10	45,5	17	48,6	3	75,0
HLA-DR «-»	14	70,0	19	55,9	3	100,0
HLA-DR «+»	6	30,0	15	44,1	-	-

$p>0,05$

Таблица 4. Экспрессия CD-71 при люминальных А и В подтипах
Table 4. CD71 expression in luminal A and B subtypes

Экспрессия антигена	А		B-HER2-		B-HER2+	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Нет/единичные опухолевые клетки	10	47,6	8	23,5	1	25,0
Часть клеток/все клетки	11	52,4	26	76,5	3	75,0
Всего	21	100	34	100	4	100

При изучении уровня экспрессии трансферринового рецептора CD71 выявлено, что 67,8% (40/59) исследуемых образцов ЛРМЖ характеризовались выраженной экспрессией данного антигена либо слабой экспрессией всеми опухолевыми клетками образца. Утрата экспрессии трансферрина на опухолевых клетках, или антигеннегативное большинство клеток, или экспрессия данного антигена малым количеством клеток образца установлены в 32,2% (19/59) наблюдений данного подтипа РМЖ.

При Erb-B2 сверхэкспрессирующем РМЖ экспрессия рецептора трансферрина отмечена в 33,3% (1/3) наблюдений, тогда как в 66,6% (2/3) случаев на поверхности опухолевых клеток молекула CD71 отсутствовала или экспрессировалась малым количеством клеток. Как видим, при данном молекулярном подтипе клетки опухоли преимущественно характеризуются отсутствием рецепторов трансферрина. Хотя малое число наблюдений не позволяет предполагать, что это может быть отличительной характеристикой Erb-B2 сверхэкспрессирующего подтипа.

При исследовании трижды негативного подтипа РМЖ установлено, что трансферриновые рецепторы экспрессировались

на поверхности большинства опухолевых клеток в 70% (7/10) анализируемых образцов, а их отсутствие выявлено в 30% (3/10) наблюдений.

Данные сравнения экспрессии молекул CD71 всех трех групп молекулярных подтипов РМЖ представлены в табл. 2.

Известно, что мембранный гликопротеид CD71, обеспечивающий транспорт молекул железа через клеточную мембрану, играет важную роль в пролиферации опухолевых клеток. Сообщается, что в CD71-негативных случаях РМЖ метастазы в регионарные лимфоузлы наблюдаются значительно реже [16]. Экспрессия большого количества трансферриновых рецепторов на поверхности опухолевых клеток коррелирует с их пролиферативной активностью и рассматривается при большинстве злокачественных опухолей как фактор неблагоприятного прогноза. Показано, что прогностическое влияние CD71 проявляется через год с момента хирургического вмешательства, отмечается ухудшение показателей общей и безрецидивной выживаемости как N0, так и N+ больных РМЖ [16]. Принимая во внимание изложенные факты, отметим, что выраженная экспрессия трансферринового рецептора при трижды негативном РМЖ подчеркивает агрессивность данного подтипа. Полагаем, это является основанием для продолжения исследований, в которых возможно было бы целесообразно провести количественную характеристику экспрессии рецептора CD71, а также изучить возможные варианты экспрессии в пределах трижды негативного подтипа, интересным представляется оценить сочетание уровня Ki67 и уровня TILs с выраженностью экспрессии CD71. Нельзя исключить, что такое детальное изучение профиля CD71 при выявлении существенных различий могло бы позволить индивидуализировать подходы в выборе доз, препаратов неоадьювантной химиотерапии с целью достижения полного патоморфологического ответа и одновременного снижения токсичности. Как известно, даже при достижении полного патоморфологического ответа зачастую у пациенток развивается рецидив и реализуется неблагоприятный прогноз. Это требует более углубленной стратификации больных и модификации режимов лекарственной терапии.

Таким образом, проведенный нами анализ иммунофенотипа опухолевых клеток установил отсутствие статистически значимых различий между изученными молекулярными подтипами РМЖ.

Далее нами изучена экспрессия молекул гистосовместимости HLA-I, HLA-DR в пределах люминальных подтипов РМЖ (табл. 3). Оказалось, что частота утраты антигенов HLA-I опухолевыми клетками при люминальных А и В подтипах не различалась и составила 54,5, 51,4 и 25% соответственно. Отсутствие на мембране HLA-DR антигенов чаще наблюдалось (в 100% случаев) при люминальном B-HER2+ подтипе, тогда как при люминальном А РМЖ – в 70%, однако данные недостоверны.

Изучение экспрессии трансферринового рецептора (CD71) аналогично не установило достоверных различий между люминальными подтипами РМЖ. При этом все же следует отметить, что при люминальных В-подтипах экспрессия трансферринового рецептора опухолевыми клетками наблюдалась гораздо чаще: 76,5 (n=26) и 75% (n=3) против 52,4% (n=11) хотя, как уже отмечено, статистически значимых различий не достигнуто (табл. 4).

Интересные результаты исследования получены при изучении показателей миелограмм больных ЛРМЖ. Установлено, что иммунофенотип опухоли ассоциирован с показателями гемопоэза, а именно обнаружена взаимосвязь экспрессии молекулы главного комплекса гистосовместимости HLA-I с эритропоэзом и клеточностью костного мозга. Эта связь заключалась в том, что HLA-I экспрессирующие опухоли люминального рака характеризовались более высокими уровнями эритроидных предшественников и повышенным содержанием миелокариоцитов. Так, при HLA-I позитивных опухолях клеточность костного мозга составила $93,1 \pm 17,1$ тыс/мкл, тогда как при отсутствии антигенов HLA-I на мембране опухолевых клеток всего $57,3 \pm 9,0$ тыс/мкл. Следует отметить, что сниженное содержание миелокариоцитов костного мозга наблюдалось чаще в случаях, когда экспрессия HLA-I установлена лишь на единичных клетках или вовсе отсутствовала (рис. 2).

В отношении клеток эритроидного ростка получены следующие данные: средние значения полихроматофильных нормобластов при HLA-экспрессирующих опухолях составили $9,0 \pm 0,9\%$ против $5,8 \pm 0,8\%$ ($p=0,017$); оксифильных нормобластов –

Таблица 5. Средние значения показателей миелограмм больных ЛРМЖ в зависимости от уровня экспрессии антигена HLA-I
Table 5. The mean values of myelogram parameters in patients with LBC, depending on the expression level of HLA-I antigen

	Экспрессия HLA-I	n	Среднее (M)	Стандартное отклонение	Стандартная ошибка среднего (m)	p
Базофильные нормобласты, %	Нет	17	0,49	0,47	0,11	0,274
	Да	18	0,68	0,55	0,13	
Полихромафильные нормобласты, %	Нет	17	5,8	3,615	0,87	0,017
	Да	18	9,02	3,96	0,93	
Оксифильные нормобласты, %	Нет	17	5,32	2,50	0,60	0,008
	Да	18	7,98	2,99	0,70	
Сумма клеток эритроидного ростка, %	Нет	17	11,62	6,27	1,52	0,009
	Да	18	17,70	6,56	1,54	
Лейкоэритробластическое соотношение	Нет	17	9,56	9,94	2,41	0,020
	Да	18	3,72	1,85	0,43	
Клеточность, тыс./мкл	Нет	16	57,31	36,01	9,00	0,083
	Да	18	93,16	72,64	17,12	

Примечание. «Нет» – отсутствие экспрессии/единичные опухолевые клетки, «да» – антиген экспрессируется частью клеток/все клетки.

7,9±0,7% против 5,3±0,6% ($p=0,008$). Наравне с этим суммарное содержание клеток эритроидного ростка также достоверно выше (17,7±1,5% и 11,6±1,5%, $p=0,009$). Это нашло отражение в изменении лейко-эритробластического соотношения, которое составило 3,7±0,4 против 9,5±2,4 при HLA-I-негативных опухолях ($p=0,02$). Аналогичной связи с уровнем экспрессии молекул HLA-DR не отмечено (табл. 5). Таким образом, в ходе анализа выявлены определенные изменения гемопоэза у больных HLA-I-негативным ЛРМЖ, что, безусловно, заслуживает внимания и должно стать предметом дальнейших исследований.

Заключение

В данном исследовании выполнена оценка экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости (HLA-I, HLA-DR) и трансферринового рецептора (CD71) на мембране клеток при различных молекулярных подтипах РМЖ. Снижение уровней экспрессии молекул HLA I класса сочеталось с отсутствием на мембране опухолевых клеток антигенов HLA-DR, что наблюдалось в более чем 1/2 анализируемых образцов. Частота экспрессии при трижды негативном раке выше, чем при люминальном подтипе. Статистически значимых различий между молекулярными подтипами в уровне экспрессии молекул HLA I

и II класса не выявлено. Экспрессия трансферринового рецептора выявлена в большинстве случаев трижды негативного подтипа РМЖ, что, по-видимому, отражает его более агрессивное течение. Установлена связь экспрессии молекул гистосовместимости HLA-I с показателями гемопоэза при ЛРМЖ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Вклад авторов. Д.А. Рябчиков, С.В. Чулкова, Н.Н. Тупицын: дизайн исследования, написание текста рукописи, анализ данных, перевод; Ф.А. Шамилов, С.Д. Желтиков, Н.В. Чантурия: перевод, оформление рукописи.

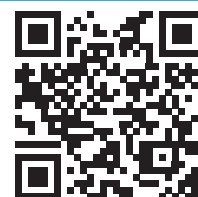
Authors' contributions. D.A. Ryabchikov, S.V. Chulkova, N.N. Tupitsyn: research design, writing manuscript text, data analysis; F.A. Shamilov, S.D. Zheltikov, N.V. Chanturia: translation, manuscript preparation.

Литература/References

- American Cancer Society. Cancer Fact and Figures. 2020. <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2020.html>
- Коваленко Е.М., Артамонова Е.В. Неoadъювантная терапия рака молочной железы. Значение резидуальной болезни. *Мед. алфавит*. 2020;20:30-3 [Kovalenko EI, Artamonova EV. Neoadjuvantnaia terapiia raka molochnoi zhelezy. Znachenie rezidual'noi bolezni. *Med. alfavit*. 2020;20:30-3 (in Russian)].
- Sabbatino F, Liguori L, Polcaro G, et al. Role of Human Leukocyte Antigen System as A Predictive Biomarker for Checkpoint-Based Immunotherapy in Cancer Patients. *Int J Mol Sci*. 2020;21:7295.
- da Silva GB, Silva TG, Duarte RA, et al. Expression of the Classical and Nonclassical HLA Molecules in Breast Cancer. *Int J Breast Cancer*. 2013;2013:250435.
- Shukla A, Cloutier M, Santharam AM, et al. *Int J Mol Sci*. 2021;22(4):1964. DOI:10.3390/ijms22041964; PMID: 33671123
- Pedersen MH, Hood BL, Beck HC, et al. Downregulation of antigen presentation-associated pathway proteins is linked to poor outcome in triple-negative breast cancer patient tumors. *Oncoimmunology*. 2017;6(5):e1305531. DOI:10.1080/2162402X.2017.1305531
- Nabashy HO, Powe DG, Staka CM, et al. Transferrin receptor (CD71) is a marker of poor prognosis in breast cancer and can predict response to tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;119:283.
- Беришвили А.И., Тупицын Н.Н., Лактионов К.П. Иммунофенотипическая характеристика отечно-инфильтративной формы рака молочной железы. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2009;3:4:15-9 [Berishvili AI, Tupitsyn NN, Laktionov KP. Immunofenotipicheskaia kharakteristika otechno-infil'trativnoi formy raka molochnoi zhelezy. *Opuholi zhenskoi reproduktivnoi sistemy*. 2009;3:4:15-9 (in Russian)].
- Артамонова Е.В. Роль иммунофенотипирования в диагностике и прогнозе рака молочной железы. *Иммунология гемопоэза*. 2009; 1(9):8-52 [Artamonova EV. Rol' immunofenotipirovaniia v diagnostike i prognoze raka molochnoi zhelezy. *Immunologiya gemopoza*. 2009; 1(9):8-52 (in Russian)].
- Чулкова С.В., Кожаналиева А.М., Стилиди И.С., и др. Характеристика эритроидного ростка костного мозга у больных раком яичников. *Мед. алфавит*. 2021;1:39-45 [Chulkova SV, Kozhanalieva AM, Stilidi IS, et al. Kharakteristika eritroidnogo rostka kostnogo mozga u bol'nykh rakom yaichnikov. *Med. alfavit*. 2021;1:39-45 (in Russian)].
- Чулкова С.В., Тупицын Н.Н., Джуманазаров Т.М., и др. Обнаружение диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге у больных немелкоклеточным раком легкого. *Рос. биотерапевт. журн*. 2020;19(3):29-37 [Chulkova SV, Tupitsyn NN, Dzhumanazarov TM, et al. Obnaruzhenie disseminirovannykh opukhlevykh kletok v kostnom mozge u bol'nykh nemelkokletchnym rakom legkogo. *Ros. bioterapevt. zhurn*. 2020;19(3):29-37 (in Russian)].
- Рябчиков Д.А., Безнос О.А., Дудина И.А., и др. Диссеминированные опухолевые клетки у пациентов с люминальным раком молочной железы. *Рос. биотерапевт. журн*. 2018;17(1):53-7 [Riabchikov DA, Beznos OA, Dudina IA, et al. Disseminirovannye opukhlevye kletki u patsientov s liuminal'nym rakom molochnoi zhelezy. *Ros. bioterapevt. zhurn*. 2018;17(1):53-7 (in Russian)].
- Kaneko K, Ishigami S, Kijima Y, et al. Clinical implication of HLA class I expression in breast cancer. *BMC Cancer*. 2011;11:454. DOI:10.1186/1471-2407-11-454
- Енгай Д.А., Поддубная И.В., Тупицын Н.Н. Особенности иммунофенотипа клеток рака молочной железы IIb стадии. *Сиб. онкол. журн*. 2007;4(24):66-9 [Engai DA, Poddubnaia IV, Tupitsyn NN. Osobennosti immunofenotipa kletok raka molochnoi zhelezy IIb stadii. *Sib. onkol. zhurn*. 2007;4(24):66-9 (in Russian)].
- Sinn BV, Weber KE, Schmitt WD, et al. Human leucocyte antigen class I in hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer: association with response and survival after neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res*. 2021;142:2019.
- Chernysheva O, Markina I, Demidov L, et al. Bone marrow involvement in melanoma. Potentials for detection of disseminated tumor cells and characterization of their subsets by flow cytometry. *Cells*. 2019;8:627. DOI:10.3390/cells8060627; PMID: 31234438

Статья поступила в редакцию / The article received: 29.03.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 12.07.2021



OMNIDOCTOR.RU

Синхронные метастазы в щитовидную железу при раке молочной железы. Клинические наблюдения

Н.А. Огнерубов^{✉1,2}, Т.С. Антипова³, Е.Е. Палкина²

¹ФГБОУ ВО «Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина», Тамбов, Россия;

²ГБУЗ «Тамбовский областной онкологический клинический диспансер», Тамбов, Россия;

³ООО «ПЭТ-Технологии», Центр ядерной медицины, Тамбов, Россия

Аннотация

Обоснование. Рак молочной железы является основной причиной смерти у женщин. Отдаленные метастазы в различные органы, включая щитовидную железу, по-прежнему остаются актуальной проблемой. В клинической практике они встречаются весьма редко. Тем не менее накопленный клинический и хирургический опыт лечения показал, что рак молочной железы является 2-й по частоте первичной опухолью, приводящей к метастазам в щитовидную железу, после рака почки.

Цель. Представить клинические наблюдения синхронных метастазов в щитовидную железу при раке молочной железы.

Материалы и методы. Мы наблюдали двух пациенток, 55 и 72 лет, с метастатическим раком молочной железы с одновременным поражением щитовидной железы, шейных и медиастинальных лимфатических узлов, легких, яичников и костей.

Результаты. У пациентки 55 лет с жалобами на наличие опухоли шеи слева и осиплость голоса выявлен метастатический рак молочной железы с одновременным поражением щитовидной железы, шейных лимфатических узлов, легких, яичников и костей. Выполнена core-биопсия первичной опухоли. При гистологическом и иммуногистохимическом исследовании опухоль имеет строение инвазивной протоковой карциномы, G2, люминальный подтип A, Her-2 отрицательный. Степень распространенности опухолевого процесса уточнена с помощью позитронно-эмиссионной томографии/компьютерной томографии (ПЭТ/КТ). При тонкоигольной биопсии щитовидной железы цитологически выявлен метастаз рака молочной железы. У пациентки 72 лет с жалобами на наличие опухоли в области щитовидной железы выявлен рак молочной железы с метастазами в щитовидную железу, медиастинальные и шейные лимфоузлы, кости, для чего применялись ПЭТ/КТ, аспирационная биопсия щитовидной железы и core-биопсия первичной опухоли. Гистологический вариант представлен инвазивным протоковым раком, G2, люминальный подтип A, Her-2 отрицательный. С учетом распространенности процесса больным проводились полихимиотерапия, таргетная терапия и гормонотерапия. На протяжении 6 мес прогрессии заболевания нет.

Заключение. Синхронные метастазы в щитовидной железе при первичной опухоли молочной железы встречаются редко. В таких случаях ПЭТ/КТ является важным диагностическим методом. Основной лечебной опцией при этом является системная терапия, включая химиотерапию, таргетную и гормонотерапию, характер которой зависит от биологического варианта опухоли.

Ключевые слова: щитовидная железа, рак молочной железы, метастазы, позитронно-эмиссионная томография/компьютерная томография

Для цитирования: Огнерубов Н.А., Антипова Т.С., Палкина Е.Е. Синхронные метастазы в щитовидную железу при раке молочной железы. Клинические наблюдения. Современная Онкология. 2021; 23 (2): 280–286. DOI: 10.26442/18151434.2021.2.200934

Введение

Метастазы в щитовидную железу при различных первичных опухолях – редкое явление, которое, по различным оценкам, встречается в 1–3% случаев среди всех злокачественных опухолей [1–3]. Среди первичных опухолей это прежде всего рак почки (48,1%), колоректальный рак (10,4%), рак легких (8,3%) и рак молочной железы (7,8%) [1]. Хотя рак молочной железы и занимает 4-е место среди выявленных метастазов, исследования при аутопсии показывают большую частоту распространенности [1, 4]. Средний возраст пациентов с метастазами составляет 51–55,4 года [4, 5].

Время между диагностикой рака молочной железы и метастазами в щитовидную железу колеблется от 2 мес до 22 лет [6–8].

Клиническая картина метастазов в щитовидную железу очень скудная, практически бессимптомная. Это обусловлено тем, что они обычно развиваются на фоне распространенного метастатического процесса, и изменения в щитовидной железе при этом клинически незначимые. В случаях, когда метастазы являются изолированными как проявление рецидива заболевания, они проявляются наличием опухоли в области щитовидной железы или шеи, иногда дисфагией или дисфонией [9].

С целью морфологического подтверждения поражения щитовидной железы необходимо выполнять тонкоигольную аспирационную биопсию с последующим цитологическим и иммуногистохимическим исследованием [10].

Как правило, при раке молочной железы поражение щитовидной железы носит метастатический характер. Синхронное метастазирование наблюдается редко [5].

Мы наблюдали 2 пациенток с одновременным поражением щитовидной железы при наличии первичной опухоли молочной железы.

Клиническое наблюдение

Больная Б., 72 года, обратилась с жалобами на наличие опухолевидного образования в области щитовидной железы, боли в костях летучего характера. При объективном обследовании в верхне-наружном квадранте левой молочной железы пальпируется опухоль размером 1,3×2 см без четких границ, подвижная. Сосково-ареолярный комплекс без особенностей. Очаговой патологии в правой молочной железе не выявлено. В подмышечной впадине слева определяются лимфатические узлы размером до 2×1 см, плотные, подвижные, не спаянные друг с другом.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Огнерубов Николай Алексеевич – д-р мед. наук, канд. юрид. наук, проф., зав. каф. онкологии Медицинского института ФГБОУ ВО «ТГУ им. Г.Р. Державина», зам. глав. врача по КЭР ГБУЗ ТООКД, засл. работник высшей школы РФ, засл. врач РФ. E-mail: ognerubov_n.a@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4045-1247; SPIN-код: 3576-3592; Author ID: 632250

Антипова Татьяна Сергеевна – врач ООО «ПЭТ-Технологии», Центр ядерной медицины. E-mail: antipovats@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4165-8397

Палкина Елена Евгеньевна – врач-цитолог ГБУЗ ТООКД. E-mail: palkina68@mail.ru

✉ Nikolai A. Ognerubov – D. Sci. (Med.), Cand. Sci. (Law), Prof., Derzhavin Tambov State University, Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary. E-mail: ognerubov_n.a@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4045-1247; SPIN code: 3576-3592; Author ID: 632250

Tatyana S. Antipova – doctor, “PET-Technology” Ltd, Nuclear Medicine Center. E-mail: antipovats@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4165-8397

Elena E. Palkina – cytologist, Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary. E-mail: palkina68@mail.ru

Synchronous thyroid gland metastases from breast cancer. Case reports

Nikolai A. Ognerubov^{1,2}, Tatyana S. Antipova³, Elena E. Palkina²

¹Derzhavin Tambov State University, Tambov, Russia;

²Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary, Tambov, Russia;

³PET-Technology Ltd, Nuclear Medicine Center, Tambov, Russia

Abstract

Background. Breast cancer is the leading cause of death in women. Distant metastases in different organs, including the thyroid gland, are still an urgent problem. Distant metastases are very rare in clinical practice. Nevertheless, the accumulated clinical and surgical experience in treatment has shown that breast cancer is the second most common primary tumor, leading to thyroid gland metastases, after kidney cancer.

Aim. Present the clinical observations of synchronous thyroid gland metastases from breast cancer.

Materials and methods. We observed two patients, aged 55 and 72 years, suffering from metastatic breast cancer with simultaneous metastases to the thyroid gland, to the cervical and mediastinal lymph nodes, to the lungs, to the ovaries and to the bones.

Results. A 55-year-old woman with a left sided neck mass and hoarseness has been suffering from the metastatic breast cancer with simultaneous metastases to the thyroid gland, to the cervical lymph nodes, to the lungs, to the ovaries and to the bones. The biopsy of the primary tumor has been performed. The tumor has the structure of invasive ductal carcinoma, G2, luminal A subtype, HER2-negative type in histological and immunohistochemical analysis. The spread of the tumor has been determined by positron emission tomography/computed tomography (PET/CT). Metastases from breast cancer have been cytologically proven during thin needle biopsy. A 72-year-old woman with a mass in the region of thyroid gland has been suffering from breast cancer with metastases to the thyroid gland, to the mediastinal and cervical lymph nodes, to the bones, and to determine this process PET/CT, the thyroid fine needle aspiration biopsy and core biopsy of primary tumor have been applied. The histological variant was represented by invasive ductal cancer, G2, luminal A subtype, HER-2 negative type. Taking into account the spread of the process, the patients were given polychemotherapy, targeted therapy and hormone therapy. There is no disease progression for 6 months.

Conclusion. Synchronous thyroid gland metastases in case of primary breast tumors are rare. In such cases, PET/CT is the important diagnostic method. The main therapeutic option in this case is systemic therapy, including chemotherapy, targeted and hormone therapy, the nature of the agent depends on the biological variant of the tumor.

Keywords: thyroid gland, breast cancer, metastases, positron emission tomography/computed tomography

For citation: Ognerubov NA, Antipova TS, Palkina EE. Synchronous thyroid gland metastases from breast cancer. Case reports. Journal of Modern Oncology. 2021; 23 (2): 280–286. DOI: 10.26442/18151434.2021.2.200934

Справа подмышечные лимфоузлы размером 0,6×0,9 см, эластические. Надключичные и шейные лимфатические узлы не пальпируются. По данным маммографии – образование в левой молочной железе специфического характера. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) – заболевание левой молочной железы с метастазами в подмышечные лимфатические узлы. При УЗИ щитовидной железы размеры ее увеличены: правая доля – 12×22 мм, левая доля – 14×24 мм, эхоструктура однородная, гипоэхогенная. Очаговых образований не выявлено. С двух сторон определяются шейные лимфоузлы пониженной эхогенности размером до 10 мм. С целью уточнения распространенности опухолевого процесса больной выполнена позитронно-эмиссионная томография/компьютерная томография (ПЭТ/КТ) с 18-фтордезоксиглюкозой (18-ФДГ).

На МРП ПЭТ/КТ и аксиальных проекциях отмечается диффузное умеренное увеличение размеров щитовидной железы с повышенной фиксацией 18-ФДГ, коэффициент стандартизированного максимального накопления 18-ФДГ SUVmax составил 10,90. Структура ее однородная. С двух сторон отмечаются шейные лимфоузлы размером 8–13 мм с повышенной фиксацией радиофармпрепарата (РФП); рис. 1.

В левой молочной железе в верхне-наружном квадранте на фоне неоднородно уплотненной железистой ткани определяется узловое образование диаметром до 11 мм с повышенной фиксацией 18-ФДГ с SUVmax 1,33 (рис. 2).

Кроме того, по данным ПЭТ/КТ выявлены множественные медиастинальные лимфатические узлы размером до 15 мм с повышенной фиксацией 18-ФДГ, SUVmax 5,0. Во всех костных структурах отмечается картина смешанной, преимущественно бластической, перестройки, SUVmax 7,65 (рис. 3).

Выполнена core-биопсия опухоли левой молочной железы. При гистологическом и иммуногистохимическом исследовании – инвазивная протоковая карцинома, G2, P9+, PP+, Her-2 neu – 0, Ki-67 менее 20% люминальный тип A, Her-2 – отрицательный. Произведена тонкоигольная аспирационная биопсия щитовидной железы – при цитологическом исследовании опре-

деляются железистоподобные и сосочкоподобные структуры из полиморфных клеток рака, соответствующих по клеточным и структурным признакам протоковому раку молочной железы. Заключение: метастаз рака молочной железы. Установлен окончательный диагноз: рак левой молочной железы стадии IV с T1N1M1. Метастазы в щитовидную железу, медиастинальные и шейные лимфоузлы, кости.

С учетом распространенности опухолевого процесса, синхронного характера метастатического поражения, биологического варианта опухоли больной назначена таргетная терапия ингибиторами CDK 4/6 – палбоциклиб, гормонотерапия – Аромасин и бисфосфонаты.

После 6 циклов указанного лечения с целью оценки эффекта проводимой терапии выполнена ПЭТ/КТ с 18-ФДГ. При этом отмечаются незначительное уменьшение размеров щитовидной железы и снижение ее метаболической активности в 1,9 раза (рис. 4).

Опухоль в левой молочной железе не определяется, т.е. получена полная регрессия (рис. 5).

Ранее увеличенные медиастинальные лимфатические узлы всех групп уменьшились в размерах в 1,9 раза, равно как и фиксация 18-ФДГ снизилась до фоновой. Кроме того, в костях скелета отмечается нарастание остеосклеротической плотности на фоне вторичных очагов (рис. 6).

Больная К., 55 лет, обратилась с жалобами на наличие опухоли в области щитовидной железы, осиплость голоса, увеличение лимфоузлов в подмышечной впадине слева. При объективном обследовании щитовидная железа увеличена, размером до 8,5×7,5 см, плотная, безболезненная. На границе верхних квадрантов в левой молочной железе определяется опухоль размером 2×3 см, плотная, кожные симптомы отрицательные. В левой подмышечной впадине пальпируются увеличенные лимфатические узлы в виде конгломерата, размером 3,5×4,5 см, плотные, метастатического характера. В правой подмышечной впадине лимфатические узлы размером 0,8×1,1 см эластической консистенции. Надключичные лимфатические узлы не пальпируются. При

Рис. 1. Больная Б., 72 года, до лечения. На МРР и аксиальных ПЭТ/КТ проекциях отмечается диффузное умеренное увеличение размеров щитовидной железы: правой доли до 10×21 мм, левой доли до 13×22 мм с повышенной фиксацией РФП, SUVmax 10,90. Структура ее в условиях нативного сканирования однородная. Определяются лимфатические узлы с двух сторон размером до 8 мм SUVmax 5,48; IIa, IIb группы справа и III, IV групп с двух сторон размером до 13 мм с повышенной фиксацией РФП, SUVmax 12,93.

Fig. 1. A 72-year-old woman before the treatment. MIP and axial positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) images show moderate diffuse enlargement of the thyroid gland: the right lobe of the thyroid gland is 10×21 mm, the left lobe of the thyroid gland is 13×22 mm with increased uptake of radiopharmaceutical, SUVmax 10.90. The structure of the thyroid gland during native computed tomography images was homogeneous. The images showed lymph nodes on both sides measuring 8 mm SUVmax 5.48; IIa, IIb groups on the right side and III, IV groups on both sides measuring 13 mm with increased uptake of radiopharmaceutical (RFP), SUVmax 12.93.

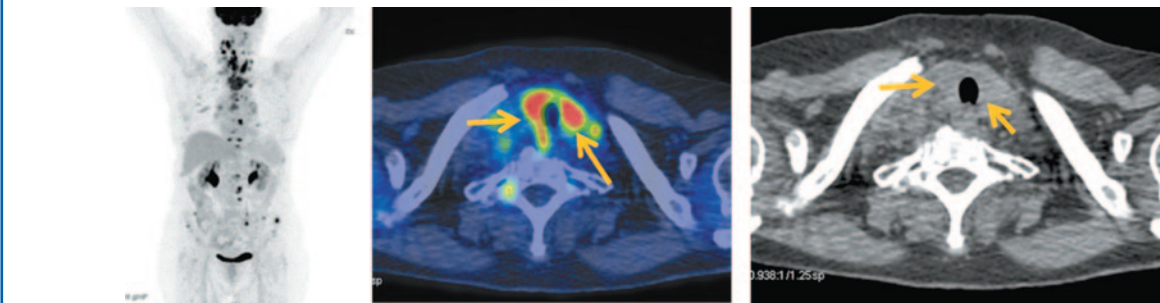


Рис. 2. Больная Б., 72 года, до лечения. На аксиальных ПЭТ/КТ проекциях в левой молочной железе в верхне-наружном квадранте на фоне неоднородно уплотненной железистой ткани определяется узловое образование диаметром до 11 мм с повышенной очаговой фиксацией ФДГ с SUVmax 1,33. Регионарные аксиллярные лимфоузлы слева единичные, с утолщенным кортикальным слоем размером до 17×8 мм, SUVmax 1,45.

Fig. 2. A 72-year-old woman before the treatment. Axial PET/CT images show the lump measuring <11 mm in diameter with the focal increased fludeoxyglucose (FDG) uptake SUVmax 1.33 in the upper outer quadrant of left breast against the background of heterogeneously scirrhous glandular tissue. Regional axillary lymph nodes on the left hand side are single, with cortical thickening measuring 17×8 mm, SUVmax 1.45.

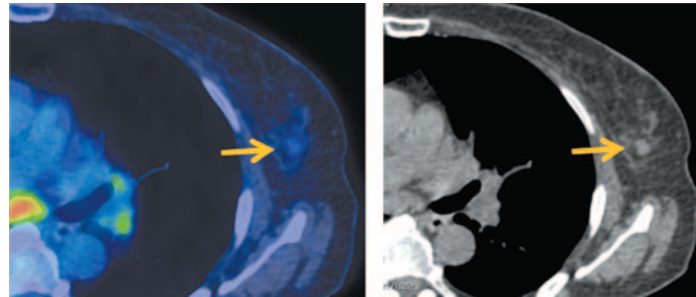


Рис. 3. Больная Б., 72 года, до лечения. На аксиальных и сагиттальных ПЭТ/КТ проекциях определяются множественные медиастинальные лимфоузлы (паратрахеальные верхней и нижней группы, бронхопульмональные с двух сторон, бифуркационные), размером до 15 мм с повышенной фиксацией ФДГ с SUVmax 5,0. Во всех костных структурах зоны сканирования на фоне смешанной перестройки костной ткани (преимущественно бластической, в грудине – литический характер) отмечается очаговый гиперметаболизм ФДГ SUVmax 7,65.

Fig. 3. A 72-year-old woman before the treatment. Axial and sagittal PET/CT images show multiple mediastinal lymph nodes (upper and lower paratracheal, bronchopulmonary on both sides, bifurcation groups of lymph nodes) measuring 15 mm with increased uptake of FDG SUVmax 5.0. In all bone structures of the scanning zone against the background of mixed bone remodeling (mostly blastic lesion, in the sternum – lytic metastatic lesion) with focal increased RFP uptake SUVmax 7.65.



Рис. 4. Больная Б., 72 года. Состояние после 6 циклов таргетной и гормонотерапии. На МРР и аксиальных ПЭТ/КТ проекциях сохраняется диффузное умеренное увеличение размеров щитовидной железы до 6×20 мм правой доли и 11×22 мм левой доли. Фиксация РФП снизилась до SUVmax 5,74, ранее 10,90.

Fig. 4. A 72-year-old woman. The condition of the patient after 6 cycles of targeted and hormone therapy. Axial MIP and PET/CT images show the persisted moderate diffuse enlargement of right and left lobes of the thyroid gland measuring 6×20 mm and 11×22, respectively. RFP uptake is decreased to SUVmax 5.74, previously 10.90.

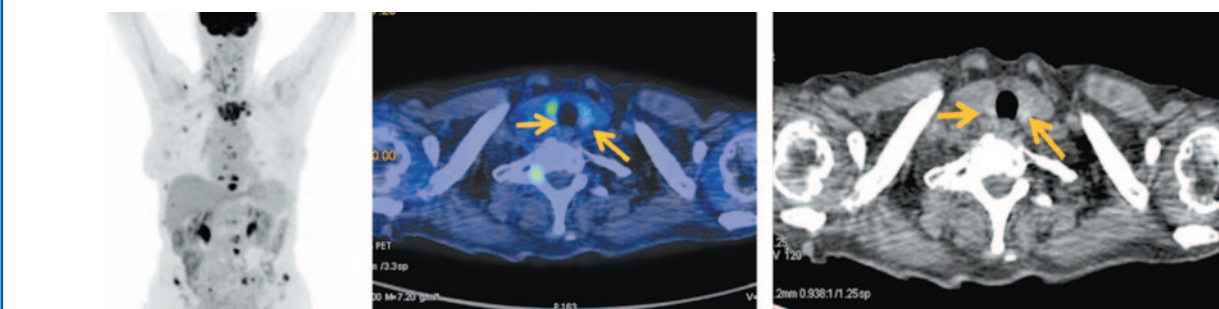


Рис. 5. Больная Б., 72 года. Состояние после 6 циклов таргетной и гормонотерапии. На аксиальных ПЭТ/КТ проекциях в верхне-наружном квадранте левой молочной железы узловое образование не дифференцируется, очагов фиксации РФП не выявлено.

Fig. 5. A 72-year-old woman. The condition of the patient after 6 cycles of targeted and hormone therapy. Axial MIP and PET/CT images show that lump in the upper outer quadrant of left breast is not differentiated and without focal increased RFP uptake.

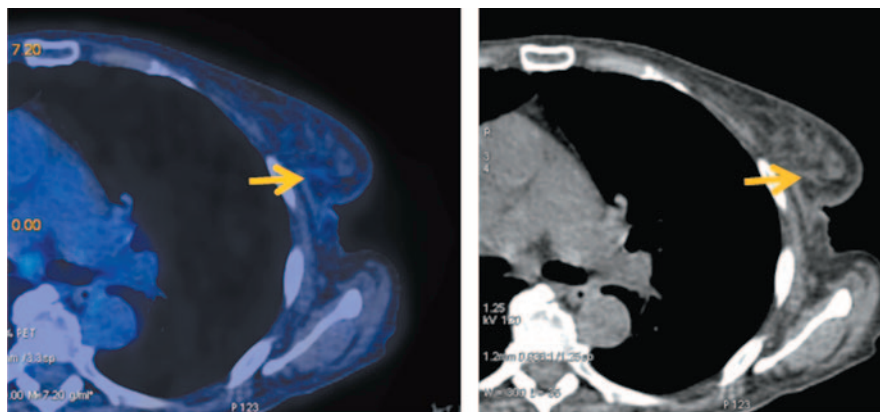


Рис. 6. Больная Б., 72 лет. Состояние после 6 циклов таргетной и гормонотерапии. На аксиальных и сагиттальных ПЭТ/КТ проекциях медиастинальные лимфоузлы (паратрахеальные верхней и нижней группы, бронхопункмональные с двух сторон, бифуркационные) сократились до 8 мм, ранее 15 мм. Фиксация РФП снизилась до фоновой, SUVmax 3,64, ранее 5,07. В костях скелета отмечается нарастание остеосклеротической плотности на фоне вторичных очагов. Сохраняется очаговый гиперметаболизм в единичных очагах ФДГ SUVmax 7,77.

Fig. 6. A 72-year-old woman. The condition of the patient after 6 cycles of targeted and hormone therapy. Axial and sagittal PET/CT images show that mediastinal lymph nodes (upper and lower paratracheal, bronchopulmonary on both sides, bifurcation groups of lymph nodes) have become 8 mm, previously 15 mm. The RFP uptake is decreased to baseline, SUVmax 3.64, previously 5.07. In the bones of the skeleton there is an increase in osteosclerotic density against the background of secondary transformation (metastases). The focal hypermetabolism is still detected in the single focal areas of FDG uptake SUVmax 7.77.

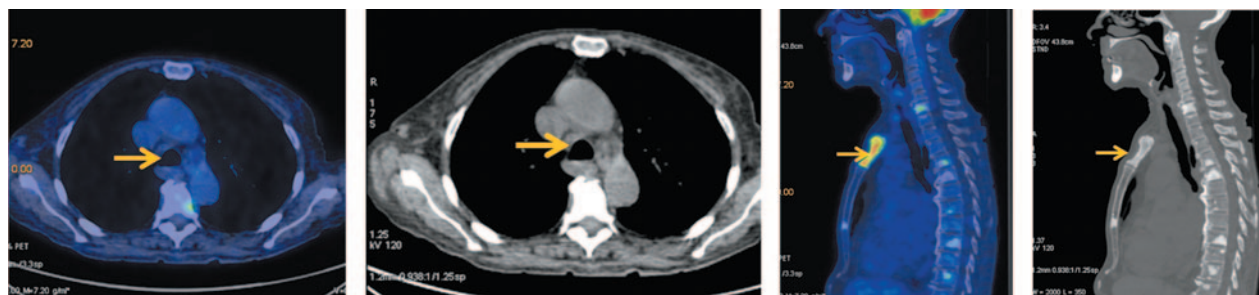


Рис. 7. Больная К., 55 лет. Пунктат опухоли молочной железы. Клеточный состав обильный, представлен многочисленными папиллярными, железистоподобными структурами опухолевых клеток протокового рака. В ядрах просматриваются увеличенные ядрышки. Окрасивание по Романовскому. Ув. 1000.

Fig. 7. A 55-year-old woman. The aspiration of breast tumor. The cell elements are abundant and represented by numerous papillae-like, gland-like structures of tumor cells of ductal carcinoma. The nuclei have enlarged nucleoli. Romanowsky stain, $\times 1000$.

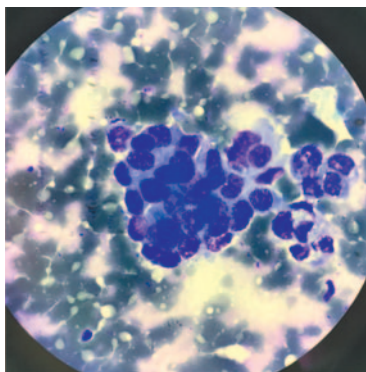
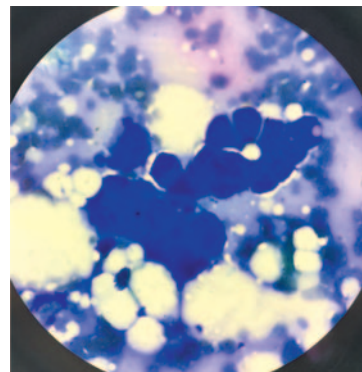


Fig. 8. A 55-year-old woman. The aspiration of thyroid tumor. Gland-like and papillae-like structures from polymorphic and hyperchromic cell cancers corresponding to ductal carcinoma are detected Romanowsky stain, $\times 1000$.



При цитологическом исследовании пунктата опухоли молочной железы определяются железистоподобные и сосочкоподобные комплексы из полиморфных клеток умеренно дифференцированного протокового рака (рис. 7).

При цитологическом исследовании пунктата щитовидной железы опухолевые клетки располагаются как в плотных сосочковых структурах, так и разрозненно. Определяются железистоподобные и сосочкоподобные структуры из полиморфных и гиперхромных клеток рака, аналогичные протоковому раку молочной железы (рис. 8).

Рис. 9. Больная К., 55 лет. На МР и аксиальных ПЭТ/КТ проекциях в щитовидной железе с двух сторон определяется увеличение объема ткани с повышенной фиксацией РФП, SUVmax 6,30, плотность ткани снижена, справа метаболическим размером до 29×39×52 мм, слева до 38×48×43 мм, контуры нечеткие.

Fig. 9. A 55-year-old woman. MIP and axial PET/CT images show the enlargement of the thyroid gland tissue on both sides with increased RFP uptake, SUVmax 6.30, the density of tissue is decreased on the right measuring 29×39×52 mm and on the left measuring 38×48×43 mm, the margins are fuzzy.

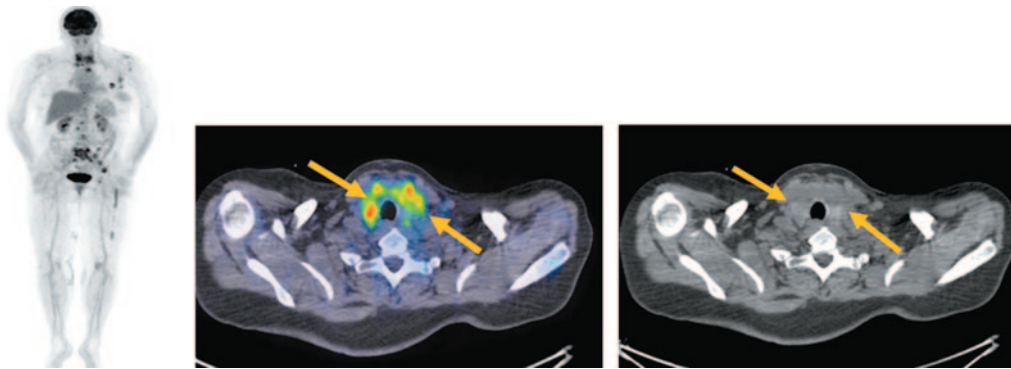


Рис. 10. Больная К., 55 лет. На аксиальных ПЭТ/КТ проекциях на границе верхних квадрантов левой молочной железы определяется узловое образование размером до 20×23 мм с повышенной фиксацией ФДГ с SUVmax 6,19 с четким неровным контуром, однородной плотности.

Fig. 10. A 55-year-old woman. Axial PET/CT images show a lump measuring 20×23 mm in the border in the upper quadrants of left breast with increased FDG uptake SUVmax 6.19 with clear rough margins and homogeneous density.

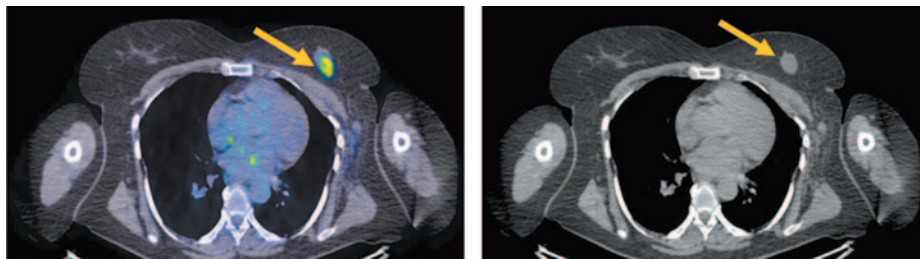
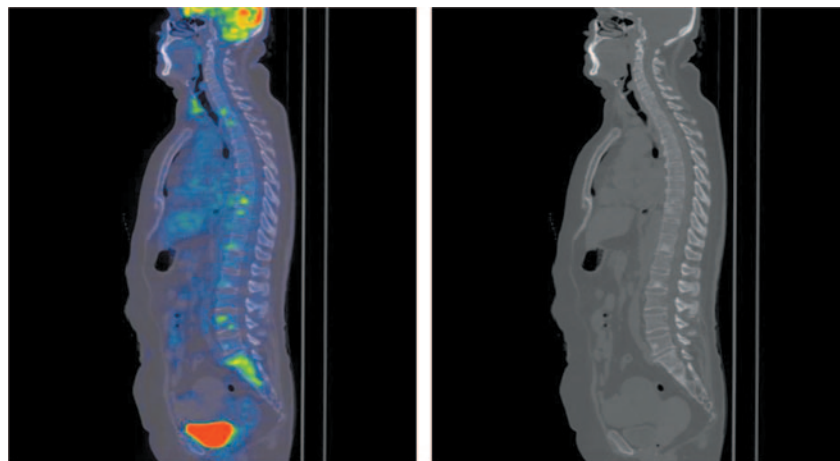


Рис. 11. Больная К., 55 лет. На сагиттальных ПЭТ/КТ проекциях в костях скелета определяются множественные очаги повышенной фиксации РФП на фоне остеобластической перестройки костной ткани, SUVmax 4,86.

Fig. 11. A 55-year-old woman. Sagittal PET/CT images show that in the bones of the skeleton are defined multiple focal increased RFP uptake against the background of osteoblastic bone remodeling, SUVmax 4.86.



Для установления распространенности опухолевого процесса выполнена ПЭТ/КТ с 18-ФДГ. Определяется увеличение объема щитовидной железы с повышенной фиксацией РФП, стандартизированный коэффициент максимального накопления, SUVmax составил 6,3. Плотность ткани железы снижена. Определяются множественные мелкие, до 6 мм, яремные лимфатические узлы слева II–V групп с диффузной фиксацией РФП, SUVmax 2,35 (рис. 9).

В левой молочной железе на границе верхних квадрантов определяется узловое образование размером 20×23 мм с повышенной фиксацией РФП. Полисегментарно в легких с двух сторон определяются очаговые образования размером до 6 мм. На фоне инфильтрированной клетчатки слева определяются аксиллярные лимфатические узлы размером до 26×12 мм с повышенной фиксацией 18-ФДГ, SUVmax 3,52 (рис. 10).

Яичники кистозно измененные с двух сторон, больше справа, размером до 86×134 мм, с перегородками, с диффузной фиксацией 18-ФДГ, SUVmax 5,86.

В костях скелета определяются множественные очаги остеобластической перестройки, с повышенной фиксацией РФП (рис. 11).

Заключение: ПЭТ/КТ данные образования левой молочной железы с повышенной метаболической активностью специфического характера. Вторичное поражение щитовидной железы, шейных и аксиллярных лимфоузлов слева, яичников, костей скелета и легких.

Выполнена core-биопсия опухоли левой молочной железы. При гистологическом и иммуногистохимическом исследовании – инвазивная протоковая карцинома, G2, PЭ+, PП+, Her-2 neu – 0, Ki-67 менее 20% – люминальный тип А, Her-2 отрицательный.

Установлен окончательный диагноз: рак левой молочной железы стадии IV с T2N1M1, метастазы в щитовидную железу, лимфоузлы шеи, легкие, яичники и кости.

С учетом распространенности опухолевого процесса назначена полихимиотерапия (ПХТ) по схеме таксаны + цисплатин, гормонотерапия ингибиторами ароматазы и бисфосфонаты. Проведено 2 цикла.

В представленных нами случаях синхронного метастазирования в щитовидную железу рака молочной железы, по данным ПЭТ/КТ, наблюдалось диффузное поражение щитовидных желез. Стандартизированный коэффициент максимального накопления, SUVmax при этом составил 10,9 и 6,3. Метастазы в кости сопровождались остеобластической перестройкой их структуры. Подобные сообщения в литературе отсутствуют. В обоих случаях заболевание дебютировало с появления опухолевидного образования в области щитовидной железы. У пациентки 55 лет наблюдалась осиплость голоса за счет пареза левой голосовой связки. В связи с распространенностью опухолевого процесса больным проводились ПХТ, таргетная и гормонотерапия, которая позволила получить полную регрессию опухоли молочной железы, а также частичную регрессию проявлений метастазов, включая снижение их метаболической активности.

Обсуждение

Щитовидная железа имеет обильное артериальное кровоснабжение, однако метастатическое поражение ее встречается редко. Объясняется это большой скоростью артериального кровотока, высоким насыщением кислородом и содержанием йода [1, 4, 11, 12].

Чаще всего в щитовидную железу метастазируют почечно-клеточный рак, опухоли желудочно-кишечного тракта, рак легкого и молочной железы [1, 9, 13]. На долю метастатического поражения щитовидной железы при раке молочной железы приходится от 3 до 34%. В обзоре литературы A. Plonczak и соавт. (2017 г.) приводят сводные данные о метастатическом поражении щитовидной железы при раке молочной железы начиная с 1941 по 2013 г. [11]. Количество наблюдений за этот период составило 72 случая, а частота – от 3 до 34% [9, 14].

Y. Zhang и соавт. (2020 г.) провели поиск в PubMed по декабрь 2019 г. и обнаружили 15 сообщений о метастазировании в щитовидную железу из опухоли молочной железы. Согласно полученным данным, самым распространенным вариантом гистологического строения являлась инвазивная протоковая карцинома. Клиническая картина, по их данным, как правило, не имеет симптомов. Диагностика осуществляется в основном по данным УЗИ и аспирационной биопсии с цитологическим и иммуногистохимическим исследованием [15].

M. Pensabene и соавт. (2018 г.) выполнили поиск в PubMed по метастатическому поражению щитовидной железы при различных солидных опухолях, включая рак молочной железы. Всего они обнаружили 18 статей за период с 1962 по 2012 г., в которых сообщалось о 42 случаях метастазов рака молочной железы в щитовидную. Авторы отмечают различную длительность интервала от первичной опухоли до поражения щитовидной железы, которая максимально составила 22 года. Клинически метастазы обнаружили случайно, в процессе динамического наблюдения. Кроме того, они описывают собственный случай изолированного метастатического поражения щитовидной железы при раке молочной железы у пациентки 64 лет после адьювантной терапии по поводу рака. При динамическом наблюдении обнаружен узел в левой доле щитовидной железы, цитологически диагностирован метастаз рака молочной железы. Выполнена гемитиреоидэктомия. При гистологическом исследовании выявлен метастаз дольчатого рака молочной железы. После операции пациентка жива на протяжении 32 мес без признаков возврата заболевания [5].

L. Zhou и соавт. в 2017 г. опубликовали ретроспективный анализ клинических данных 8 больных раком молочной железы с метастазами в щитовидную железу за период с 2005 по 2015 г. Диагноз подтвержден цитологически после тонкоигольной биопсии. Наблюдалось как одностороннее, так и двустороннее поражение щитовидной железы. Клиническая картина при этом отсутствовала, а процесс носил метастатический

характер с интервалом развития от 6 до 121 мес, составляя в среднем 76,5 мес.

У 2 больных при изолированных метастазах и успешном контроле первичного очага авторы выполнили хирургическое вмешательство в объеме гемитиреоидэктомии и тиреоидэктомии. Выживаемость без прогрессирования при этом составила 45 и 38 мес соответственно. В таких случаях авторы считают обоснованным выполнение хирургического вмешательства, а метод лечения – эффективным [4].

Метастазы в щитовидную железу делятся на синхронные и метастатические. Последние определяются как метастазы через 6 мес и более после постановки первичного диагноза. До 80% метастазов в щитовидную железу являются метастатическими. Средний интервал возникновения при этом составляет 2,3 года, например, при раке головы и шеи [13], до 121 мес при раке молочной железы [1]. Указания на синхронный характер метастазов в щитовидную железу одновременно с раком молочной железы в литературе носят единичный характер [15, 16]. Причем более длительный интервал возникновения свидетельствует о благоприятном прогнозе заболевания. Наоборот, синхронные метастазы отражают агрессивное течение болезни, так, 5-летняя продолжительность жизни при этом в среднем составила 7,9% [17].

L. Hegerova и соавт. (2015 г.) сообщили, что 79% из всех пациентов наряду с поражением щитовидной железы одновременно имели метастазы в другие органы [13].

В представленных нами наблюдениях метастазы в щитовидную железу одновременно с раком молочной железы носили синхронный характер. В обоих случаях отмечались множественные остеобластические метастазы в кости, легкие, яичники, лимфоузлы средостения и шеи.

У больных метастатический рак щитовидной железы часто сопровождается отдаленными метастазами в другие органы, поэтому тактика лечения определяется биологическим вариантом опухоли и локализацией поражений [15].

Единых подходов к хирургическому лечению при вторичных опухолях щитовидной железы не существует из-за отсутствия проспективных исследований. В некоторых исследованиях показано, что пациенты, которым выполнено хирургическое вмешательство в объеме гемитиреоидэктомии и тиреоидэктомии, достигают лучших результатов по сравнению с наблюдением [13]. Другие считают, что оперативное лечение не влияет на общую выживаемость, которая при этом остается низкой [3, 6]. Тем не менее ряд авторов констатируют, что тиреоидэктомия возможна только при метастатических, как правило, изолированных, вторичных опухолях щитовидной железы в случае излечения первичной опухоли [4, 5].

Так, A. Plonczak и соавт. (2017 г.) описали случай тиреоидэктомии по поводу метастатического изолированного поражения щитовидной железы у 62-летней пациентки через 12 лет лечения двустороннего синхронного инвазивного протокового рака молочной железы [11].

Распространенные опухолевые процессы могут вызвать ряд грозных осложнений, включая дисфонию, дисфагию, нарушение проходимости дыхательных путей, для устранения потенциальных осложнений требуются хирургические вмешательства [11, 12].

Химиотерапия и эндокринная терапия могут быть эффективными у больных с распространенными системными метастазами, такими как кости, печень, легкие [4, 18].

У представленных больных в связи с метастатическим раком молочной железы с синхронными опухолевыми поражениями, люминальном подтипе А лечение начато с ПХТ (таксаны, цисплатин), таргетной терапии – ингибиторы CDK 4/6 и гормонотерапии ингибиторами ароматазы.

Сведения по лучевой терапии при метастатических поражениях щитовидной железы весьма ограничены. Она облегчает симптомы болезни, особенно у пациентов при наличии противопоказаний к хирургическому лечению [15].

Основными методами в рутинной диагностике поражений щитовидной железы, по данным различных авторов, являются УЗИ и тонкоигольная аспирационная биопсия [4, 5, 11, 16]. При УЗИ визуализируется гетерогенная паренхима с диффузными кальцинатами, редко – гипоехогенная или узловое образование с неровными краями с аналогичной характеристи-

кой [4]. Однако ультразвуковые признаки при наличии узлов в щитовидной железе не позволяют различать первичные и вторичные опухоли. Цитологический метод и иммуногистохимическое исследование являются основными в установлении диагноза при вторичном поражении щитовидной железы [19–22]. При этом иммуногистохимическое исследование позволяет дифференцировать метастатический рак молочной железы от первичной опухоли щитовидной железы. Точность биопсии под контролем УЗИ составляет 90,8–91,2% [4].

В последние годы количество сообщений о вторичном поражении щитовидной железы увеличилось благодаря внедрению новых диагностических опций, таких как ПЭТ, совмещенная с рентгеновской КТ [1, 16, 23].

О диагностических возможностях метастатического поражения щитовидной железы при раке молочной железы с помощью ПЭТ/КТ в литературе имеются единичные сообщения. Так, М. Pensabene и соавт. (2018 г.) при ПЭТ/КТ у больной раком молочной железы выявили увеличение левой доли щитовидной железы с неоднородной ее структурой. Это позволило заподозрить вторичное поражение. В дальнейшем диагноз подтвержден при гистологическом исследовании операционного препарата [5].

Р. Durmo и соавт. (2019 г.) выявил опухоль в щитовидной железе у пациентки 72 лет, ранее лечившейся по поводу рака молочной железы с помощью ПЭТ/КТ, стандартизированный коэффициент максимального накопления, SUVmax равен 3,5. В последующем диагноз метастатического поражения установлен цитологически. Авторы подчеркивают необходимость ис-

следования изменений в щитовидной железе у пациентов со злокачественными опухолями в анамнезе с помощью ПЭТ/КТ. Это имеет важное значение для рациональной диспансеризации.

В представленных наблюдениях диагноз метастатического поражения щитовидной железы при раке молочной железы установлен с помощью ПЭТ/КТ с 18-ФДГ, SUVmax при этом составил 10,9 и 6,3 [23].

Заключение

Синхронные метастазы в щитовидную железу при раке молочной железы встречаются редко. Основным методом диагностики является аспирационная тонкоигольная биопсия с цитологическим и иммуногистохимическим исследованием. Методом выбора медицинской визуализации при постановке диагноза вторичного поражения щитовидной железы при раке молочной железы является ПЭТ/КТ. Любые изменения в щитовидной железе у пациентов со злокачественными новообразованиями в анамнезе, включая рак молочной железы, должны быть исследованы с целью исключения вторичного поражения. Системная терапия, включая химиотерапию, таргетную терапию и гормональную терапию, является методом выбора лечения метастатического рака молочной железы с поражением щитовидной железы с учетом биологического варианта опухоли.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

- Chung AY, Tran TB, Brumund KT, et al. Metastases to the thyroid: a review of the literature from the last decade. *Thyroid*. 2012;22(3):258–68. DOI:10.1089/thy.2010.0154
- Calzolari F, Sartori PV, Talarico C, et al. Surgical treatment of intrathyroid metastases: preliminary results of a multicentric study. *Anticancer Res*. 2008;28(5B):2885–8.
- Papi G, Fadda G, Corsello SM. Metastases to the thyroid gland: Prevalence, clinicopathological aspects and prognosis: a 10-year experience. *Clin Endocrinol*. 2007;66(4):565–71. DOI:10.1111/j.1365-2265.2007.02773.x
- Zhou L, Chen L, Xu D, et al. Breast cancer metastasis to thyroid: A retrospective analysis. *Afr Health Sci*. 2017;17(4):1035–43. DOI:10.4314/ahs.v17i4.11
- Pensabene M, Stanzione B, Cerillo I, et al. It is no longer the time to disregard thyroid metastases from breast cancer: a case report and review of the literature. *BMC Cancer*. 2018;18:146. DOI:10.1186/s12885-018-4054-x
- Wood K, Vini L, Harmer C. Metastases to the thyroid gland: the Royal Marsden experience. *Eur J Surg Oncol*. 2004;30(6):583–8. DOI:10.1016/j.ejso.2004.03.012
- Nakhjavani M, Gharib H, Coellner JR, van Heerden J. Metastases to the thyroid gland, a report of 43 cases. *Cancer*. 1997;79:574–8. DOI:10.1002/(sici)1097-0142(19970201)79:3<574::aid-cnrc21>3.0.co;2-#
- De Ridder M, Sermeus AB, Urbain D, Storme GA. Metastases to the thyroid gland—a report of six cases. *Eur J Intern Med*. 2003;14(6):377–9. DOI:10.1016/s0953-6205(03)90005-7
- Surov A, Machens A, Holzhausen HJ, et al. Radiological features of metastases to the thyroid. *Acta Radiol*. 2016;57(4):444–50. DOI:10.1177/0284185115581636
- Ménégaux F, Chigot JP. Les métastases thyroïdiennes. *Ann Chir*. 2001;126:981–4. DOI:10.1016/s0003-3944(01)00649-6
- Plonczak AM, DiMarco AN, Dina R, et al. Breast cancer metastases to the thyroid gland – an uncommon sentinel for diffuse metastatic disease: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep*. 2017;11:269. DOI:10.1186/s13256-017-1441-x
- Cichon S, Anielski R, Konturek A, et al. Metastases to the thyroid gland: seventeen cases operated on in a single clinical center. *Langenbecks Arch Surg*. 2006;391:581–7. DOI:10.1007/s00423-006-0081-1
- Hegerova L, Griebeler ML, Reynolds JP, et al. Metastasis to the thyroid gland: report of a large series from the Mayo Clinic. *Am J Clin Oncol*. 2015;38:338–42. DOI:10.1097/COC.0b013e31829d1d09
- Saito Y, Sugitani I, Toda K, et al. Metastatic thyroid tumors: ultrasonographic features, prognostic factors and outcomes in 29 cases. *Surg Today*. 2014;44:55–61. DOI:10.1007/s00595-013-0492-x
- Zhang YY, Xue S, Wang ZM, et al. Thyroid metastasis from breast cancer presenting with enlarged lateral cervical lymph nodes: A case report. *World J Clin Cases*. 2020;8(4):838–47. DOI:10.12998/wjcc.v8.i4.838
- Kim TY, Kim WB, Gong G, et al. Metastasis to the thyroid diagnosed by fine-needle aspiration biopsy. *Clin Endocrinol*. 2005;62(2):236–41. DOI:10.1111/j.1365-2265.2005.02206.x
- Chen JY, Chen IW, Hsueh C, et al. Synchronous diagnosis of metastatic cancer to the thyroid is associated with poor prognosis. *Endocr Pathol*. 2015;26:80–6. DOI:10.1007/s12022-015-9357-8
- National Comprehensive Cancer Network. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf. Accessed: 31.01.2017.
- Lacka K, Breborowicz D, Uliasz A, Teresiak M. Thyroid metastases from a breast cancer diagnosed by fine-needle aspiration biopsy. Case report and overview of the literature. *Exp Oncol*. 2012;34:129–33.
- Magers MJ, Dueber JC, Lew M, et al. Metastatic ductal carcinoma of the breast to the thyroid gland diagnosed with fine needle aspiration: A case report with emphasis on morphologic and immunophenotypic features. *Diagn Cytopathol*. 2016;44:530–4. DOI:10.1002/dc.23462
- Gong Y, Jalali M, Staerkel G. Fine needle aspiration cytology of a thyroid metastasis of metaplastic breast carcinoma: a case report. *Acta Cytol*. 2005;49:327–30. DOI:10.1159/000326158
- Owens CL, Basaria S, Nicol TL. Metastatic breast carcinoma involving the thyroid gland diagnosed by fine-needle aspiration: a case report. *Diagn Cytopathol*. 2005;33:110–5. DOI:10.1002/dc.20311
- Durmo R, Albano D, Giubbini R. Thyroid metastasis from breast cancer detected by 18F-FDG PET/CT. *Endocrine*. 2019;64:424–5. DOI:10.1007/s12020-019-01916-x

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.02.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 12.07.2021



OMNIDOCTOR.RU

Современные возможности иммунотерапии в лечении распространенного мелкоклеточного рака легкого: опыт применения дурвалумаба

А.С. Жабина^{✉1}, Ф.В. Моисеенко¹⁻³, Н.М. Волков¹, Н.Х. Абдулова¹, В.М. Моисеенко¹

¹ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Для распространенного мелкоклеточного рака легкого (рМРЛ) характерны агрессивное течение, высокая частота рецидивов и быстрое прогрессирование. Долгое время прогноз выживаемости для большинства пациентов, страдающих данным заболеванием, оставался неблагоприятным. Ситуация изменилась с приходом в клиническую практику химиоиммунотерапии. В международном исследовании CASPIAN химиоиммунотерапия на основе дурвалумаба продемонстрировала статистически и клинически значимое увеличение медианы общей выживаемости у пациентов с ранее не леченным рМРЛ по сравнению со стандартной химиотерапией. В настоящей статье представлен случай применения комбинации стандартной химиотерапии и дурвалумаба в 1-й линии терапии рМРЛ. Пациент начал получать терапию дурвалумабом в июне 2017 г. в рамках международного исследования CASPIAN. К марту 2021 г. длительность терапии составила 45 мес, у пациента отмечается полный регресс заболевания.

Ключевые слова: распространенный мелкоклеточный рак легкого, химиоиммунотерапия, ингибиторы контрольных точек иммунного ответа, анти PD-L1-антитело, дурвалумаб

Для цитирования: Жабина А.С., Моисеенко Ф.В., Волков Н.М., Абдулова Н.Х., Моисеенко В.М. Современные возможности иммунотерапии в лечении распространенного мелкоклеточного рака легкого: опыт применения дурвалумаба. Современная Онкология. 2021; 23 (2): 287–291. DOI: 10.26442/18151434.2021.2.200901

Введение

Мелкоклеточный рак представляет собой особую агрессивную форму рака легкого, характеризующуюся быстрым ростом первичной опухоли, ранним метастазированием, а также высокой чувствительностью к лучевой и химиотерапии (ХТ) [1, 2]. Мелкоклеточный рак легкого (МРЛ) относят к нейроэндокринным опухолям, заболевание может сопровождаться паранеопластическими синдромами (неадекватной секреции антидиуретического гормона, Кушинга, Ламберта-Итона и др.) [3, 4].

Приблизительно 70% пациентов с впервые выявленным МРЛ имеют распространенную стадию заболевания [5]. Стандартный подход к лечению распространенного МРЛ (рМРЛ), включающий комбинированные схемы ХТ на основе препаратов платины с этопозидом, не менялся в течение длительного периода времени [2, 5].

Несмотря на исходно высокую частоту ответа, практически у всех больных рМРЛ развивается рецидив/прогрессия забо-

левания на фоне стандартной ХТ 1-й линии [6]. В результате прогноз в отношении отдаленных результатов лечения пациентов с рМРЛ был весьма неблагоприятен: медиана общей выживаемости (мОВ) не превышала 12 мес, а показатели 2- и 5-летней выживаемости составляли менее 5% и 1–2% соответственно [2, 5]. Применение химиоиммунотерапии (ХТ+ИТ) при рМРЛ привело к значимому улучшению показателей выживаемости впервые за несколько десятилетий [6].

В открытом рандомизированном многоцентровом международном исследовании III фазы CASPIAN изучены эффективность и безопасность ХТ+ИТ на основе дурвалумаба или комбинации дурвалумаба с тремелимумабом по сравнению со стандартной ХТ [7, 8]. В исследование включали пациентов с ранее не леченным рМРЛ с соматическим статусом 0–1 по шкале ECOG, имеющих измеримые опухолевые очаги в соответствии с критериями RECIST 1.1. Допускалось включение пациентов с пролеченными или бессимптомными метастазами в головной мозг. Пациенты в

Информация об авторах / Information about the authors

✉Жабина Альбина Сергеевна – канд. мед. наук, врач отделения химиотерапии ГБУЗ СПб КНЦ(СВМП)(о). E-mail: albina_zhabina@inbox.ru; ORCID: 0000-0001-9749-8519; SPIN-код: 1724-7764

Моисеенко Федор Владимирович – д-р мед. наук, доц., зав. отделением химиотерапии ГБУЗ СПб КНЦ(СВМП)(о), науч. сотр. науч. отд. инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова», проф. каф. онкологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». E-mail: moiseenkofv@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2544-9042

Волков Никита Михайлович – канд. мед. наук, нач. отд-ния химиотерапевтического и радиотерапевтического профиля ГБУЗ СПб КНЦ(СВМП)(о). E-mail: volkovnm@gmail.com; ORCID: 0000-0002-6232-257X

Абдулова Нурииса Хамдуллоевна – канд. мед. наук, зав. амбулаторно-консультативным отделением ГБУЗ СПб КНЦ(СВМП)(о). E-mail: Abduloeva-n@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5236-0241

Моисеенко Владимир Михайлович – д-р мед. наук, проф., дир. ГБУЗ СПб КНЦ(СВМП)(о). E-mail: moiseyenko@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2246-0441

✉Albina S. Zhabina – Cand. Sci. (Med.), Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Aid (oncological). E-mail: albina_zhabina@inbox.ru; ORCID: 0000-0001-9749-8519; SPIN code: 1724-7764

Fedor V. Moiseenko – D. Sci. (Med.), Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Aid (oncological), Petrov National Medical Research Center of Oncology, Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: moiseenkofv@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2544-9042

Nikita M. Volkov – Cand. Sci. (Med.), Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Aid (oncological). E-mail: volkovnm@gmail.com; ORCID: 0000-0002-6232-257X

Nurinis Kh. Abduloeva – Cand. Sci. (Med.), Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Aid (oncological). E-mail: Abduloeva-n@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5236-0241

Vladimir M. Moiseenko – D. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Aid (oncological). E-mail: moiseyenko@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2246-0441

Modern possibilities of immunotherapy in the treatment of extensive-stage small cell lung cancer: experience of durvalumab application. Case report

Albina S. Zhabina^{✉1}, Fedor V. Moiseenko¹⁻³, Nikita M. Volkov¹, Nuriniso Kh. Abduloeva¹, Vladimir M. Moiseenko¹

¹Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Aid (oncological), Saint Petersburg, Russia;

²Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg, Russia;

³Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC) is characterized by an aggressive course, a high recurrence rate and fast progression. For a long time, the survival prognosis for the most patients suffering from this disease remained unfavorable. The situation changed with the appearance of chemoimmunotherapy in clinical practice. Chemotherapy based on durvalumab in comparison with the standard chemotherapy demonstrated the statistically and clinically significant increase in median overall survival in patients with previously untreated ES-SCLC in the CASPIAN international trial. This article deals with the case of the application of standard chemotherapy in combination with durvalumab as a first-line ES-SCLC therapy. The patient started receiving durvalumab therapy in June 2017 as a part of the CASPIAN international trial. In March 2021 the duration of therapy was 45 months, the patient had a complete regression of the disease.

Keywords: extensive-stage small cell lung cancer, chemoimmunotherapy, immune checkpoint inhibitors, anti-PD-L1-antibody, durvalumab

For citation: Zhabina AS, Moiseenko FV, Volkov NM, Abduloeva NK, Moiseenko VM. Modern possibilities of immunotherapy in the treatment of extensive-stage small cell lung cancer: experience of durvalumab application. Case report. Journal of Modern Oncology. 2021; 23 (2): 287–291. DOI: 10.26442/18151434.2021.2.200901

равных пропорциях были рандомизированы в одну из групп терапии: в группах ХТ+ИТ (дурвалумаб + этопозид + платиносодержащий препарат – ЕР и дурвалумаб + тремелимуаб + ЕР) пациенты получали до 4 циклов этопозид 80–100 мг/м² и препарата платины (карбоплатин АУС 5–6 мг/мл/мин или цисплатин 75–80 мг/м², по выбору исследователя) в сочетании с дурвалумабом в дозе 1500 мг ± тремелимуаб в дозе 75 мг 1 раз в 3 нед и последующую поддерживающую терапию дурвалумабом в дозе 1500 мг 1 раз в 4 нед до прогрессии заболевания; в группе ЕР пациенты получали до 6 циклов этопозид 80–100 мг/м² и препарата платины (карбоплатин АУС 5–6 мг/мл/мин или цисплатин 75–80 мг/м², по выбору исследователя), также по решению исследователя пациенты группы ЕР могли получить профилактическое облучение головного мозга. Первичной конечной точкой была мОВ, вторичными конечными точками – выживаемость без прогрессирования (ВБП), частота объективного ответа, безопасность и переносимость, связанное со здоровьем качество жизни, фармакокинетика и иммуногенность [7]. Первичная конечная точка в группе дурвалумаб + тремелимуаб + ЕР не была достигнута, в настоящей статье представлены результаты сравнения двух групп: дурвалумаб + ЕР и ЕР.

Были рандомизированы 268 пациентов в группу дурвалумаб + ЕР и 269 – в группу ЕР. Медиана периода наблюдения составила 25,1 мес. В группе ЕР 57% пациентов получили 6 циклов ХТ. Продemonстрировано статистически достоверное увеличение мОВ в группе дурвалумаб + ЕР по сравнению с ЕР: 12,9 мес (95% доверительный интервал – ДИ 11,3–14,7) и 10,5 мес (95% ДИ 9,3–11,2), соответственно, риск смерти снизился на 25% (показатель отношения рисков – ОР составил 0,75; 95% ДИ 0,62–0,91; номинальное значение $p=0,0032$). Следует отметить, что преимущество ХТ+ИТ на основе дурвалумаба перед стандартной терапией в отношении общей выживаемости (ОВ) наблюдали во всех заранее определенных подгруппах пациентов. В частности, преимущество в отношении ОВ не зависело от применяемого препарата платины: цисплатин (ОР 0,67; 95% ДИ 0,46–0,97)/карбоплатин (ОР 0,79; 95% ДИ 0,63–0,98), а также от наличия (ОР 0,79; 95% ДИ 0,44–1,41)/отсутствия (ОР 0,76; 95% ДИ 0,62–0,92) метастазов в центральную нервную систему на момент включения в исследование. Показатели 12- и 24-месячной ОВ составили 52,8 и 39,3, 22,2 и 14,4% в группах дурвалумаб + ЕР и ЕР соответственно [8].

Достоверных различий между группами по медианам ВБП достигнуто не было, однако показатели 12- и 24-месячной ВБП были выше в группе дурвалумаб + ЕР (17,9 и 11,0%) по сравнению с группой ЕР (5,3 и 2,9%) [8].

Доля пациентов с подтвержденным ответом (по оценке исследователя в соответствии с критериями RECIST версии 1.1) была выше в группе дурвалумаб + ЕР (67,9%) по сравнению с ЕР (58,0%). Кроме того, доля пациентов с продолжающимся ответом на терапию через 12 и 24 мес была выше в группе дурвалумаб + ЕР (23,2 и 13,5%) по сравнению с группой ЕР (7,3 и 3,9%) [8].

Время до ухудшения качества жизни по всем функциональным шкалам опросника QLQ-C30 было более продолжительным в группе дурвалумаб + ЕР по сравнению с ЕР. В том числе в группе дурвалумаб + ЕР в течение более продолжительного периода времени, по сравнению с группой ЕР, не ухудшались параметры физического и когнитивного функционирования, показатели ОР составили 0,75 (95% ДИ 0,581–0,970; $p=0,0276$) и 0,61 (95% ДИ 0,472–0,776; $p<0,0001$) соответственно. Кроме того, в группе дурвалумаб + ЕР отмечено преимущество в отношении времени до усугубления степени тяжести симптомов МРЛ (QLQ-C30 и QLQ-LC13) [9].

Группы дурвалумаб + ЕР и ЕР были сопоставимы по частоте нежелательных явлений (НЯ) любой степени тяжести (98,1 и 97,0% соответственно), НЯ 3 и 4-й степени тяжести (62,3 и 62,8% соответственно), серьезных НЯ (32,1 и 36,5% соответ-

Рис. 1. Гистологическая картина в образце материала, полученного от пациента А.
Fig. 1. Histological image of the specimen of the material received from Patient A.

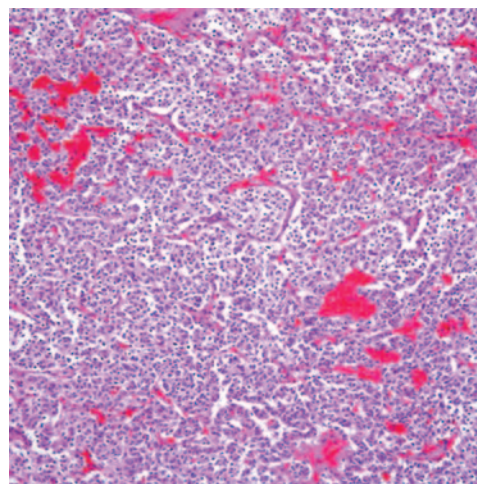


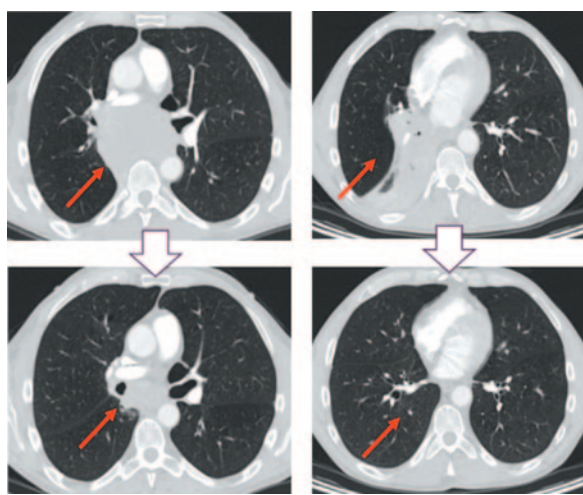
Рис. 2. МСКТ до начала терапии (июнь 2017 г.). Центральный рак правого легкого с поражением правого нижнезонального бронха с переходом на среднедолевой, главный бронхи. Метастазы во внутригрудных лимфоузлах, нельзя исключить переход процесса на область бифуркации трахеи, правую легочную артерию. Неорганные узловые образования в брюшной полости – канцероматоз брюшины.

Fig. 2. Multispiral computed tomography (MCT) before the therapy (June 2017). Centrally located right lung cancer with the lesion on the right lower lobe bronchus with the damage of the middle lobe bronchus and the primary bronchi. Intrathoracic lymph nodes metastases, it is not inconceivable that the damage took the area of bifurcation of the trachea, the right pulmonary artery. Inorganic abdominal mass – peritoneal carcinomatosis.



Рис. 3. МСКТ от августа 2017 г. Центральный рак правого легкого с метастазами во внутригрудных лимфоузлах. Отмечается частичный регресс заболевания по сравнению с МСКТ от июня 2017 г.

Fig. 3. MCT, August 2017. Centrally located right lung cancer with intrathoracic lymph nodes metastases. There is a partial regression of the disease by comparison with MCT of June 2017.



ственно) и НЯ, которые привели к прекращению терапии (10,2 и 9,4%). Частота иммуноопосредованных НЯ была выше в группе дурвалумаб + ЕР по сравнению с ЕР: 20,0 и 2,6% соответственно, однако большинство из них были 1–2-й степени тяжести [8].

Одним из исследовательских центров, принимавших участие в открытом рандомизированном многоцентровом международном исследовании III фазы CASPIAN, был ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)». Настоящий клинический случай описывает наш опыт применения ХТ+ИТ на основе дурвалумаба у пациента с рМРЛ в рамках исследования CASPIAN.

Анамнез и результаты обследования

Пациент А., 57 лет. Из анамнеза известно, что в мае 2017 г. был госпитализирован в одну из городских клиник Санкт-Петербурга с жалобами на сухой кашель и одышку. При обследовании по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) выявлено крупное патологическое образование средостения с распространением на корень правого легкого размерами 120×98×70 мм. Образование вызывает субокклюзию среднего бронха, стенозирование нижнего зонального и главного бронха. Предположительно представлено мелкоклеточной опухолью либо, что менее вероятно, лимфо-пролиферативным заболеванием. По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости патологии выявлено не было. При фибробронхоскопии в области медиальной стенки правого главного бронха выявлен участок перибронхиальной компрессии, выполнена биопсия.

По результатам патоморфологического исследования пациенту установлен диагноз: крупноклеточный рак легкого. С диагнозом «центральный крупноклеточный рак правого легкого Т3bN3M0» пациент направлен к онкологу для решения вопроса о тактике лечения.

Известно, что профессиональная деятельность пациента не связана с факторами риска возникновения онкологических заболеваний, он работает продавцом в мебельном магазине. Большой является заядлым курильщиком, стаж курения 38 лет, индекс пачка/лет составил 38. Также известно, что в декабре 2016 г. пациент проходил флюорографическое обследование по месту жительства, патологии обнаружено не было.

В июне 2017 г. пациент обратился в ГБУЗ СПб КНПЦСВМП(о) для уточнения распространенности процесса и решения вопроса о дальнейшей тактике лечения.

На базе ГБУЗ СПб КНПЦСВМП(о) выполнен пересмотр гистологического материала, полученного при фибробронхоскопии в мае 2017 г., с иммуногистохимическим исследованием. Выявлена экспрессия AE/3 и синаптофизина, индекс пролиферативной активности Ki67 составил 90%. Установлено, что в образцах материала определяются фрагменты МРЛ (рис. 1). PD-L1-статус не исследовали.

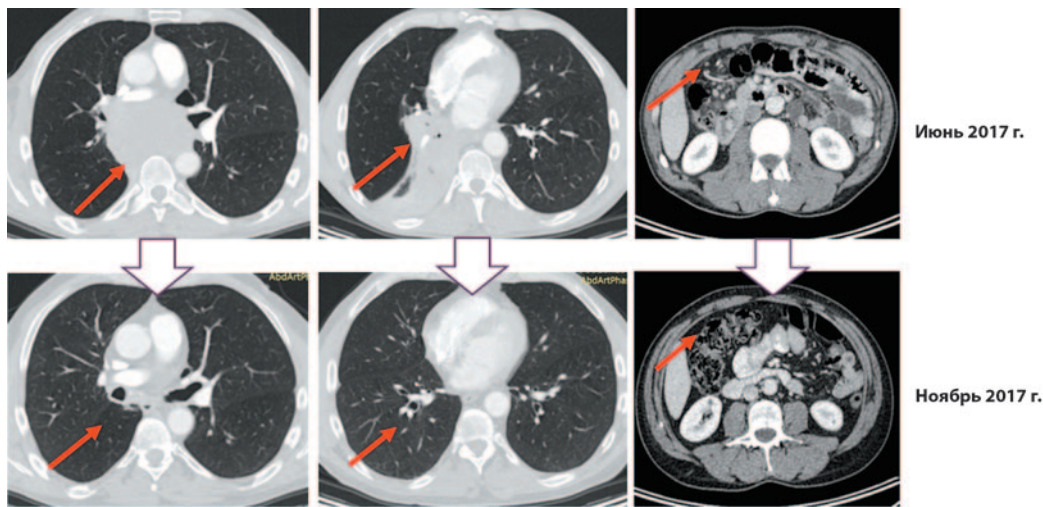
С целью стадирования заболевания в июне 2017 г. выполнены МСКТ головного мозга, органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза (рис. 2). В области корня правого легкого с переходом на заднее средостение выявлен опухолевый конгломерат, состоящий из опухолевого узла без четких контуров и увеличенных сливающихся бронхолегочных, бифуркационных, параэзофагеальных лимфоузлов. Общие размеры конгломерата лимфоузлов составили 88×57 мм. Промежуточный, нижнезональный, среднедолевой бронх прослеживались фрагментарно. Также выявлен ателектаз нижней и средней долей правого легкого. Отмечено распространение процесса на правый главный и верхнедолевой бронх, область бифуркации трахеи. Конгломерат вызывал компрессию левого главного бронха и левого предсердия. Выявлены компрессия и признаки опухолевой инвазии правой легочной артерии (оттеснение и сужение на протяжении 24 мм). Также визуализированы отдельно расположенные неувеличенные внутригрудные лимфоузлы левой бронхолегочной и паратрахеальной группы и параэзофагеальный лимфоузел справа размером 20×18 мм. В области брюшины определялись неорганные узловые образования, накапливающие контрастный препарат, размерами до 8 мм. При МСКТ головного мозга выявлена венозная ангиома в левой лобной области.

На основании результатов обследования пациенту был поставлен диагноз: центральный мелкоклеточный рак правого легкого, метастазы в лимфатических узлах средостения. Канцероматоз. cT2bN2M1 – IV стадия.

Из сопутствующих заболеваний у пациента имелись: ишемическая болезнь сердца; атеросклероз аорты; гипертоническая болезнь II стадии, 2-й степени, риск 3; хронический бронхит.

На момент обращения в ГБУЗ СПб КНПЦСВМП(о) у пациента сохранялись жалобы на малопродуктивный кашель, одышку при минимальной физической нагрузке. Соматический статус соответствовал 1 баллу по шкале ECOG.

Рис. 4. МСКТ от ноября 2017 г. в сравнении с МСКТ от июня 2017 г.
Fig. 4. MCT – November 2017 by comparison with MCT – June 2017.



Лечение

Тактика лечения пациента была обсуждена на мультидисциплинарном консилиуме. С учетом результатов обследования, общего соматического состояния пациенту было предложено участие в протоколе клинического исследования CASPIAN для проведения первой линии системной терапии. После получения согласия пациент был рандомизирован в группу ХТ+ИТ (дурвалумаб + ЕР).

С июня по август 2017 г. проведено 2 цикла стандартной ХТ в режиме ЕР (цисплатин 75 мг/м² в день 1 и этопозид 1 мг/м² в дни 1–3) с добавлением иммунотерапевтического препарата дурвалумаб (1500 мг в день 1) каждый 21 день.

В августе 2017 г. выполнено первое контрольное обследование. По сравнению с МСКТ от июня 2017 г. при МСКТ от августа 2017 г. (рис. 3) отмечено уменьшение размеров опухолевого конгломерата в области корня правого легкого, переходящего на заднее средостение. Визуализировались отдельно расположенные фрагменты конгломерата – увеличенные бронхолегочные лимфоузлы размерами 24×20 и 20×12 мм, а также бифуркационные лимфоузлы размером 49×29 мм. Также отмечено восстановление просветов промежуточного, нижнезонального бронхов, В6. Правая легочная артерия прослеживалась отчетливо, признаки сужения отсутствовали, однако сохранялась небольшая компрессия нисходящей ветви правой легочной артерии. Также визуализировались отдельно расположенные внутригрудные лимфоузлы левой бронхолегочной и паратрахеальной групп без признаков увеличения. Отмечено уменьшение размеров паразофагеального лимфоузла справа до 10×8 мм. В области брюшины сохранялись неорганные узловые образования, накапливающие контрастный препарат, размерами до 6 мм.

Таким образом, в соответствии с критериями RECIST 1.1, после 2 циклов ХТ+ИТ зафиксирован частичный регресс заболевания.

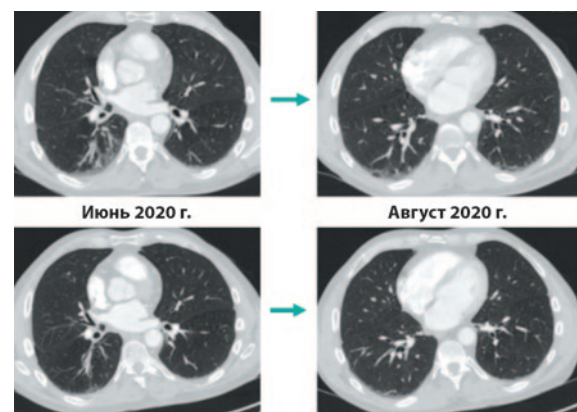
Лечение перенес удовлетворительно, НЯ не отмечено.

С августа 2017 по сентябрь 2017 г. проведено еще 2 цикла ХТ+ИТ в режиме ЕР + дурвалумаб.

При контрольном обследовании отмечено дальнейшее уменьшение опухолевого конгломерата и лимфоузлов средостения. По данным МСКТ от сентября 2017 г., сохранялись отдельно расположенные фрагменты опухолевого конгломерата: увеличенные бронхолегочные лимфоузлы размерами 21×18 мм и 20×11 мм, а также бифуркационные лимфоузлы размером 40×21,5 мм. Правая легочная артерия прослеживалась отчетливо, признаки сужения отсутствовали, сохранялась небольшая компрессия нисходящей ветви правой легочной артерии. Также визуализировались отдельно расположенные внутригрудные лимфоузлы левой бронхолегочной и паратрахеальной групп без признаков увеличения. Отмечено уменьшение размеров паразофагеального лимфоузла справа до 5 мм. Неорганные узловые образования в области брюшины не определялись.

В соответствии с протоколом исследования CASPIAN после завершения 4 циклов ХТ+ИТ пациент продолжил получать терапию дурвалумабом в дозе 1500 мг 1 раз в 4 нед.

Рис. 5. КТ грудной клетки: регресс правосторонней нижнедолевой бронхопневмонии.
Fig. 5. Computed tomography of the chest: the regression of right-sided lower lobe bronchopneumonia.



При контрольной МСКТ от ноября 2017 г. (рис. 4) сохранялись отдельно расположенные фрагменты опухолевого конгломерата, размеры их несколько уменьшились: бифуркационных лимфоузлов – до 38×17 мм, бронхолегочных лимфоузлов – до 18×11 мм и до 17×11 мм. Другие таргетные очаги, по сравнению с предшествующими исследованиями, не определялись.

С учетом выраженной положительной динамики и хорошей переносимости поддерживающая терапия дурвалумабом в монорежиме в рамках клинического исследования CASPIAN была продолжена.

В июне 2020 г. при контрольной компьютерной томографии – КТ (рис. 5) у пациента выявлена правосторонняя нижнедолевая пневмония. Клинические проявления пневмонии отсутствовали, также не было выявлено отклонений лабораторных показателей. По результатам тестирования методом полимеразной цепной реакции РНК возбудителя COVID-19 не обнаружена. Также не выявлено антител классов IgM и IgG к возбудителю COVID-19. По согласованию с мультидисциплинарной комиссией решено продолжить иммунотерапию в прежнем режиме. По данным КТ грудной клетки от августа 2020 г. (см. рис. 5) отмечен регресс правосторонней нижнедолевой бронхопневмонии.

В настоящий момент пациент продолжает поддерживающую терапию дурвалумабом, отмечается полный регресс заболевания. Ответ на терапию в динамике представлен на рис. 6. Всего с июня 2017 по март 2021 г. пациент получил 50 введений дурвалумаба. Таким образом, пациент получает терапию на протяжении 45 мес с сохранением полного регресса опухоли и без НЯ, связанных с лечением.

Рис. 6. Ответ на терапию в динамике.
Fig. 6. The response to therapy in follow-up control.

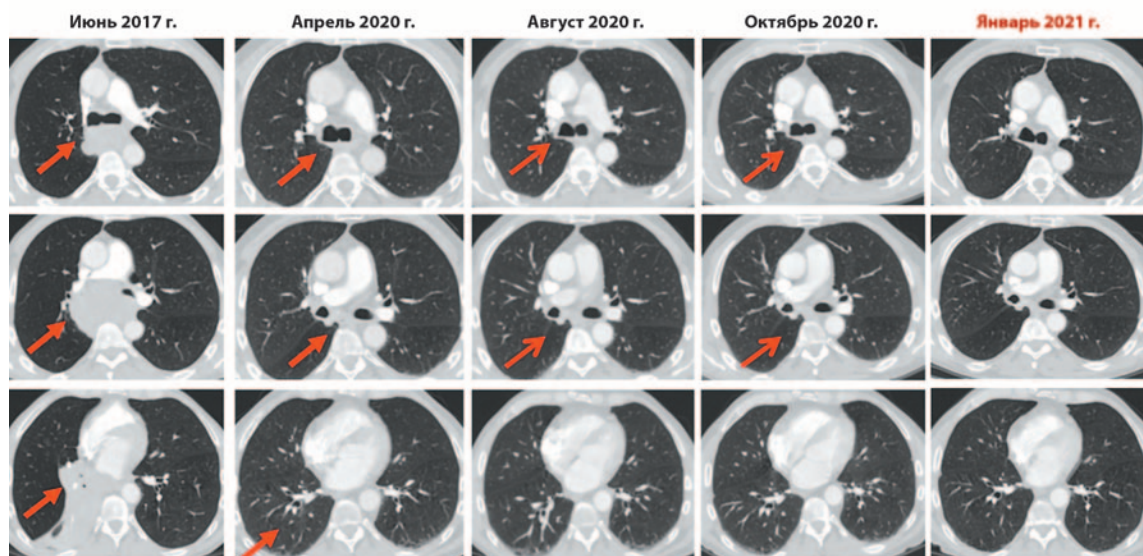
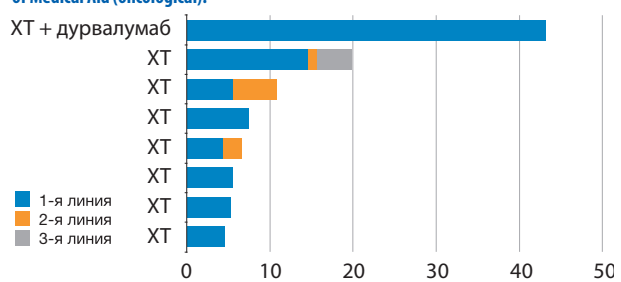


Рис. 7. Продолжительность ответа на терапию в исследовании CASPIAN. Опыт ГБУЗ СПб КНПЦСВМП(о).
Fig. 7. The duration of the response to therapy in the CASPIAN trial. The experience of Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Aid (oncological).



Обсуждение

В исследовании CASPIAN XT+ИТ на основе дурвалумаба привела к статистически и клинически значимому увеличению ОВ пациентов с rMPJ. Достоверного увеличения медианы ВБП не отмечено, однако доля пациентов без признаков прогрессии заболевания через 1 и 2 года наблюдения была выше в группе, получавшей XT+ИТ с дурвалумабом, по сравнению с

группой, получавшей стандартную XT. В группе XT+ИТ показатели частоты объективного ответа были выше в сравнении с группой стандартной XT. Добавление дурвалумаба к стандартной XT не привело к увеличению токсичности. Кроме того, на фоне XT+ИТ качество жизни пациентов сохранялось в течение более длительного периода времени [8].

В исследовательском центре ГБУЗ СПб КНПЦСВМП(о) в исследование CASPIAN были включены 11 пациентов, 7 из них были рандомизированы в группу ЕР. Интересно, что МОВ 7 пациентов, получавших стандартную XT, не превышала 5,6 мес, а максимальная выживаемость в этой группе пациентов составила 19,8 мес, в то же время выживаемость пациента в группе дурвалумаб + ЕР составила более 45 мес.

После прогрессии 2-ю линию терапии получили 3 пациента из группы стандартной XT, а 3-ю – только 1 (рис. 7). В то же время у пациента из группы XT+ИТ до настоящего момента не отмечено признаков прогрессии заболевания.

Настоящий клинический случай наглядно демонстрирует высокую эффективность и хорошую переносимость XT+ИТ на основе дурвалумаба при ранее не леченном rMPJ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Литература/References

- Bychkov MB. Small cell lung cancer: status of the problem in 2013 and changes in the last 40 years. *Malignant tumors*. 2013;1:28-34. DOI:10.18027/2224-5057-2013-1-28-34
- Zikos E, Ghislain I, Coens C, et al. Health-related quality of life in small-cell lung cancer: a systematic review on reporting of methods and clinical issues in randomised controlled trials. *Lancet Oncol*. 2014;15(2):e78-e89. DOI:10.1016/S1470-2045(13)70493-5
- Soomro Z, Youssef M, Yust-Katz S, et al. Paraneoplastic syndromes in small cell lung cancer. *J Thorac Dis*. 2020;12(10):6253-63. DOI:10.21037/jtd.2020.03.88
- Sabari JK, Lok BH, Laird JH, et al. Unravelling the biology of SCLC: implications for therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017;14(9):549-61. DOI:10.1038/nrclinonc.2017.71
- Farago AF, Keane FK. Current standards for clinical management of small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res*. 2018;7(1):69-79. DOI:10.21037/tlcr.2018.01.16
- Zhou T, Zhang Z, Luo F, et al. Comparison of First-Line Treatments for Patients With Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2020;3(10):e2015748. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2020.15748
- Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, et al; CASPIAN investigators. 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):1929-39. DOI:10.1016/S0140-6736(19)32222-6
- Goldman JW, Dvorkin M, Chen Y, et al. CASPIAN investigators. 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. DOI:10.1016/S1470-2045(20)30539-8
- Goldman JW, Garassino MC, Chen Y, et al. Patient-reported outcomes with first-line durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomized, controlled, open-label, phase III study. *Lung Cancer*. 2020;149:46-52. DOI:10.1016/j.lungcan.2020.09.003

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.05.2021
Статья принята к печати / The article approved for publication: 12.07.2021



OMNIDOCTOR.RU

Применение комбинации атезолизумаба и химиотерапии в 1-й линии метастатического мелкоклеточного рака легкого. Клинический опыт

Н.А. Огнерубов^{✉1,2}, Т.С. Антипова³

¹ФГБОУ ВО «Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина», Тамбов, Россия;

²ГБУЗ «Тамбовский областной онкологический клинический диспансер», Тамбов, Россия;

³ООО «ПЭТ-Технолоджи», Центр ядерной медицины, Тамбов, Россия

Аннотация

Обоснование. Рак легкого (РЛ) занимает лидирующее положение среди злокачественных опухолей в мире, на его долю приходится 11,4% злокачественных новообразований. В 2020 г. в мире выявлен 2 206 771 новый случай РЛ и 1 796 144 смерти от него. Среди различных гистологических вариантов мелкоклеточный РЛ (МКРЛ) является самым неблагоприятным. Он считается высокочувствительным к химиотерапии. Несмотря на определенные успехи в терапии этого заболевания, результаты лечения остаются малоутешительными. В последние годы применение ингибиторов контрольных точек иммунного ответа обеспечило значимый контроль течения заболевания.

Цель. Показать эффективность применения атезолизумаба в комбинации с химиотерапией при метастатическом МКРЛ.

Материалы и методы. Под наблюдением находился пациент 76 лет с диагнозом: рак левого легкого, ст. IVA T4N3M1b, метастазы в надключичный лимфоузел справа, экссудативный плеврит слева. При гистологическом исследовании установлен МКРЛ. Метастазы в головной мозг не выявлены. ECOG 0.

Результаты. Пациенту проводили лечение по схеме атезолизумаб 1200 мг вместе с карбоплатином 5 АУС и этопозидом 100 мг/м² 1–3-й день в количестве 4 циклов с последующим переходом на поддерживающую терапию атезолизумабом 1200 мг каждый 21-й день. Больной получил 21 введение на протяжении 14 мес. Оценка эффекта лечения осуществлялась с помощью комбинированной позитронно-эмиссионной и рентгеновской компьютерной томографии с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой. В результате проведенного лечения через 7 мес получена полная клиническая и морфо-метаболическая регрессия опухоли, которая сохраняется на протяжении всего периода лечения. Из нежелательных явлений отмечались анемия 2-й степени и сенсорная нейропатия 1-й степени. Иммуноопосредованных побочных реакций не наблюдалось.

Заключение. Добавление атезолизумаба к химиотерапии этопозид + карбоплатин в качестве терапии 1-й линии распространенного МКРЛ обеспечивает длительную общую и безрецидивную выживаемость, сохраняя при этом удовлетворительное качество жизни пациентов и приемлемую переносимость препаратов.

Ключевые слова: мелкоклеточный рак легкого, ингибиторы контрольных точек PD-1/PD-L1, атезолизумаб, комбинированная позитронно-эмиссионная и рентгеновская компьютерная томография

Для цитирования: Огнерубов Н.А., Антипова Т.С. Применение комбинации атезолизумаба и химиотерапии в 1-й линии метастатического мелкоклеточного рака легкого. Клинический опыт. Современная Онкология. 2021; 23 (2): 292–298.

DOI: 10.26442/18151434.2021.2.200965

Введение

Рак легкого (РЛ) по распространенности занимает лидирующее положение среди всех злокачественных новообразований (ЗНО) в мире. По данным GLOBOCAN, в 2020 г. в мире выявлен 2 206 771 новый случай рака (11,4% всех ЗНО) и 1 796 144 случая смерти – 18% [1].

В России в 2019 г. РЛ занимал 3-е место в структуре заболеваемости злокачественными опухолями – 60 113 новых случаев [2]. При этом он является основной причиной смерти – 50 046 случаев. Гендерные различия выражены: у мужчин он занимает 1-е место (25%), а у женщин – 10-е место (4,3%).

РЛ по морфологической структуре является гетерогенным заболеванием. На долю аденокарциномы приходится 40%, а мелкоклеточный РЛ (МКРЛ) составляет 15% [3]. Почти 2/3 пациентов с МКРЛ имеют распространенную стадию опухолевого процесса, что связано с плохим прогнозом. При этом 5-летняя выживаемость составляет 2,9–7,5% [4].

МКРЛ является высокочувствительным к химиотерапии. Начиная с 1985 г. основной опцией его лечения была схема, содержащая цисплатин и этопозид, а с 1995 г. – карбоплатин и этопозид [5–8], применение которой первоначально обеспечи-

вало высокую частоту объективного ответа (ЧОО). Однако, несмотря на это, медиана выживаемости пациентов составляла около 10 мес [9].

Последние годы ознаменовались появлением прорывной технологии – иммуноонкологии в лечении ЗНО, включая и РЛ. Применение ингибиторов контрольных точек (ИКТ) иммунного ответа CTLA4, PD-1/PD-L1 при МКРЛ позволило получить увеличение как общей (ОВ), так и безрецидивной выживаемости при обширных стадиях опухолевого процесса [10–14].

Ниже мы приводим собственный опыт длительного применения ИКТ иммунного ответа PD-1/PD-L1 атезолизумаба в комбинации с этопозидом и платиной у больного с метастатическим МКРЛ.

Клиническое наблюдение

Больной П., 76 лет. Обратился в феврале 2020 г. с жалобами на повышение температуры тела до 37,2–37,6°C, слабость, похудение на 5 кг, сухой кашель. Указанные симптомы появились за 1 мес до обращения. Объективно: ECOG 0. Пациент работает (главный специалист предприятия). Питание понижено. Кожные покровы обычной окраски, на ощупь сухие.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Огнерубов Николай Алексеевич – д-р мед. наук, канд. юрид. наук, проф., зав. каф. онкологии Медицинского института ФГБОУ ВО «ТГУ им. Г.Р. Державина», зам. глав. врача по КЭР ГБУЗ ТООКД, засл. работник высшей школы РФ, засл. врач РФ. E-mail: ognerubov_n.a@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4045-1247; SPIN-код: 3576-3592; Author ID: 632250

Антипова Татьяна Сергеевна – врач ООО «ПЭТ-Технолоджи», Центр ядерной медицины. E-mail: antipovats@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4165-8397

[✉]Nikolai A. Ognerubov – D. Sci. (Med.), Cand. Sci. (Law), Prof., Derzhavin Tambov State University, Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary. E-mail: ognerubov_n.a@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4045-1247; SPIN code: 3576-3592; Author ID: 632250

Tatyana S. Antipova – doctor, "PET-Technology" Ltd, Nuclear Medicine Center. E-mail: antipovats@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4165-8397

The use of atezolizumab in combination with chemotherapy in first-line of metastatic small cell lung cancer. Case report

Nikolai A. Ognerubov^{✉1,2}, Tatyana S. Antipova³

¹Derzhavin Tambov State University, Tambov, Russia;

²Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary, Tambov, Russia;

³"PET-Technology" Ltd, Nuclear Medicine Center, Tambov, Russia

Abstract

Background. Lung cancer (LC) occupies a leading position among malignant tumors in the world, it accounts for 11.4% of the total malignant neoplasms. In 2020, there were 2 206 771 new cases of LC and 1 796 144 deaths worldwide. Among the histological variants, small cell LC (SCLC) has the most unfavorable outcomes. This variant is considered highly sensitive to chemotherapy. Despite some successes in the treatment of this disease, the results of treatment remain problematical. In recent years, the use of immune checkpoint inhibitors has provided significant control of the course of the disease.

Aim. To show the efficacy of atezolizumab in combination with chemotherapy in patients with metastatic SCLC.

Materials and methods. A 76-year-old patient with left lung cancer, IVA T4N3M1b, the right supraclavicular lymph node metastases, exudative pleuritis of the left lung was under observation. The histological investigation showed SCLC. Brain metastases were not detected. ECOG 0.

Results. The patient was treated using atezolizumab 1200 mg in combination with carboplatin 5 AUC and etoposide 100 mg/m² on days 1, 2, 3 for four cycles, followed by a maintenance therapy regimen with atezolizumab 1200 mg every 21 days. The patient received 21 injections during 14 months. The assessment of treatment effect was evaluated using combined ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission and X-ray computed tomography. As a result of the treatment, after 7 months, a complete clinical and morpho-metabolic regression of the tumor was reached, which persisted throughout the period of the treatment. Among the adverse events were detected grade 2 anemia and first-stage sensory neuropathy. No immune-related adverse events were observed.

Conclusion. The addition of atezolizumab to etoposide + carboplatin as the first-line therapy for extensive-stage SCLC provides the long-term overall and disease-free survival with achieving the satisfactory quality of life in patients and acceptable drug tolerance.

Keywords: small cell lung cancer, PD-1/PD-L1 checkpoint inhibitors, atezolizumab, combined positron emission and X-ray computed tomography

For citation: Ognerubov NA, Antipova TS. The use of atezolizumab in combination with chemotherapy in first-line of metastatic small cell lung cancer. Case report. Journal of Modern Oncology. 2021; 23 (2): 292–298. DOI: 10.26442/18151434.2021.2.200965

Пульс 71 уд/мин, ритмичный. Артериальное давление 140/80 мм рт. ст. В надключичной области справа пальпируется лимфатический узел размером 1,8×1,2 см, плотный, метастатического характера, подвижность ограничена. Подмышечные лимфоузлы с обеих сторон размером до 0,9×0,5 см, эластической консистенции, подвижные, безболезненные. При перкуссии в легких – легочный звук, слева, начиная с VII ребра, отмечается его укорочение. При аускультации – везикулярное дыхание, ослабленное слева в нижних отделах, начиная с VII ребра. Физиологические отправления не нарушены. Курит с 16 лет по 1 пачке сигарет в сутки.

Проведено обследование. Эхокардиография: фракция выброса – 55%. Сочетанный аортальный порок сердца, значительный стеноз, незначительная недостаточность аортального клапана.

Спиральная компьютерная томография (КТ) грудной клетки: КТ-картина центрального рака в корне левого легкого, опухолевый конгломерат 68×45×96 мм, с ателектазом S10 нижней доли левого легкого, метастазы в бронхопульмональные слева и медиастинальные лимфоузлы, с левосторонним плевритом. Заключение: картина центрального рака левого легкого. Бронхоскопия – перибронхиальный рак левого легкого, произведена биопсия. При гистологическом исследовании выявлена мелкоклеточная карцинома.

Комбинированная позитронно-эмиссионная и рентгеновская КТ (ПЭТ/КТ) с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой (ФДГ): патологическое образование в нижней доле левого легкого S10 размером 41×57×81 мм, SUVmax 10,75. В надключичной области справа определяется увеличенный метаболически активный лимфоузел размером до 14×9 мм, SUVmax 7,82. Увеличены паратрахеальные, бифуркационные, бронхопульмональные лимфоузлы (SUVmax 11,20), лимфоузлы аортопульмонального окна размером до 21×45 мм, SUVmax 10,53. В головном мозге в режиме рентгеновской КТ очаговых образований не выявлено. Экссудативный плеврит слева (рис. 1).

Установлен окончательный диагноз: рак левого легкого, стадия IVA T4N3M1b, метастазы в надключичный лимфоузел справа, экссудативный плеврит слева.

Учитывая распространенность опухолевого процесса, а также вариант гистологического строения, больному назначена иммунотерапия атезолизумабом 1200 мг в комбинации с карбоплатином AUC 5 и этопозидом 100 мг/м² 1–3-й день.

Выполнена магнитно-резонансная томография головного мозга – данных по поводу метастатического поражения головного мозга не выявлено.

После 3-го цикла произведена мультиспиральная КТ грудной клетки. Отмечено уменьшение опухоли левого корня и S10: очаговые образования 16 мм, 17×13 мм с тяжами к левому корню, разрешение плеврита слева, уменьшение лимфоузлов средостения. По критериям RECIST v.1.1 получена частичная регрессия. Такая комбинация атезолизумаба с химиотерапией проведена на протяжении 4 циклов. В последующем вводился атезолизумаб в дозе 1200 мг каждый 21-й день.

После 6-го введения атезолизумаба выполнена ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ. Выраженная положительная динамика за счет сокращения размеров опухоли в нижней доле левого легкого до 15×16×15 мм (ранее 41×57×81 мм) без метаболической активности ¹⁸F-ФДГ. Восстановление объема легочной ткани левого легкого. В S10 на месте ателектаза сформировался пневмофиброз в виде узлового образования размером до 15×16 мм, без метаболической активности ¹⁸F-ФДГ. Отмечается уменьшение размеров паратрахеальных, бифуркационных лимфоузлов, включая аортопульмональное окно без фиксации радиофармпрепарата (РФП). В головном мозге в режиме рентгеновской КТ очаговых образований не выявлено (рис. 2).

По окончании 7-го введения атезолизумаба по данным магнитно-резонансной томографии головного мозга очаговой патологии не выявлено.

Рис. 1. Больной П., 76 лет, до лечения. На MIP- и аксиальных ПЭТ/КТ-проекциях определяется увеличенный метаболически активный надключичный лимфоузел справа размером до 14×9 мм, SUVmax 7,82. На фоне ателектаза нижней доли левого легкого в S10 визуализируется объемное образование (желтая стрелка), распространяющееся к корню, общим размером до 41×57×81 мм, прилегающее к задней костальной и паравертебральной плевре, с повышенной метаболической активностью ФДГ (SUVmax 10,75). Увеличены паратрахеальные, бифуркационные, бронхопульмональные лимфоузлы (SUVmax 11,20), лимфоузлы аортпульмонального окна размером до 21×45 мм, SUVmax 10,53 (красная стрелка).

Fig. 1. A 76-year-old patient P. before the treatment. MIP and axial PET/CT images show an enlarged metabolically active right supraclavicular lymph node measuring 14×9 mm, SUVmax 7.82. Against the background of atelectasis of the left lower lobe, a tumor mass formation (yellow arrow) is visualized in S10, extending to the root of the lung, with a total size measuring 41×57×81 mm, adjacent to the posterior costal and paraspinal pleura, with increased FDG metabolic activity (SUVmax 10.75). Enlarged paratracheal, bifurcation, bronchopulmonary lymph nodes (SUVmax 11.20) and aortopulmonary window lymph nodes measuring 21×45 mm, SUVmax 10.53 (red arrow) is detected.

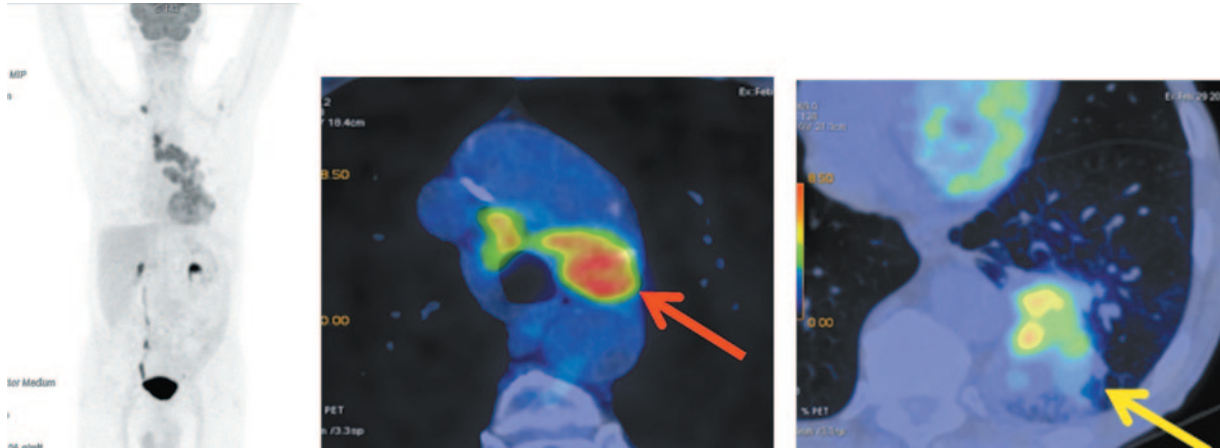


Рис. 2. Больной П., 76 лет, после 6 введений атезолизумаба (через 3 мес от начала лечения). На MIP- и аксиальных ПЭТ/КТ-проекциях отмечается регрессия надключичного лимфоузла справа. Вентиляция легочной ткани левого легкого восстановлена. В S10 на месте ателектаза сформировался пневмофиброз с включением узлового образования в структуру размером до 15×16×15 мм (ранее размером до 41×57×81 мм) с четким контуром без метаболической активности ФДГ (желтая стрелка). В плевральных полостях и полости перикарда экссудата нет. Размеры паратрахеальных, бифуркационных узлов и аортпульмонального окна уменьшились без фиксации РФП (красная стрелка).

Fig. 2. A 76-year-old patient P. after 6 injections of atezolizumab (3 months after the start of treatment). MIP and axial PET/CT images show the regression of the right supraclavicular lymph node. Right lung ventilation is restored. In S10 the pneumofibrosis at the site of atelectasis with a nodular formation in a structure measuring 15×16×15 mm (previously measuring 41×57×81 mm) with the clear margins without FDG metabolic activity (yellow arrow) is detected. There is no exudate in the pleural and pericardial cavities. The size of paratracheal, bifurcation and aortopulmonary window lymph nodes decreased and without uptake of the RFP (red arrow).

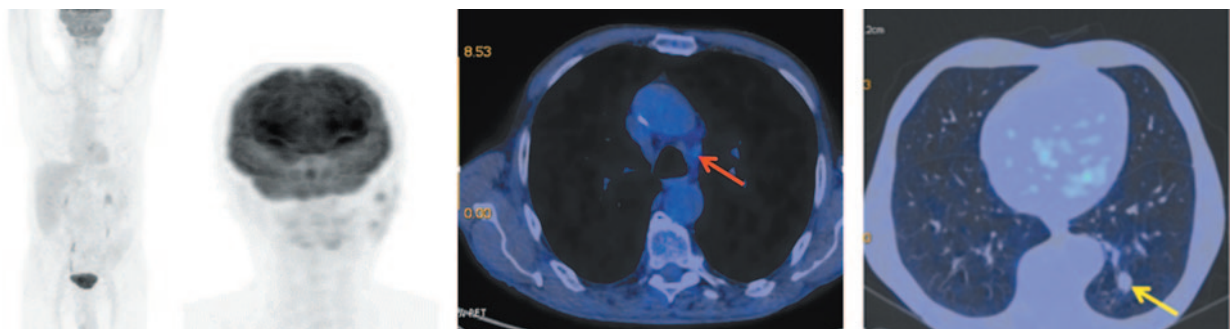


Рис. 3. Больной П., 76 лет, после 10 введений атезолизумаба (через 6 мес от начала лечения). На MIP- и аксиальных ПЭТ/КТ-проекциях надключичный лимфоузел справа не визуализируется. В нижней доле левого легкого на месте патологического образования определяется тяж фиброза с узловым образованием (желтая стрелка) в структуре размером до 13×14 мм (ранее 15×16 мм) без метаболической активности ФДГ. Отмечается регресс цепочки паратрахеальных лимфоузлов с верхнего уровня до бифуркации. Лимфоузлы аортпульмонального окна размером до 10×12 мм (красная стрелка).

Fig. 3. A 76-year-old patient P. after 10 injections of atezolizumab (6 months after the start of treatment). MIP and axial PET/CT images did not show the right supraclavicular lymph. In the lower lobe of the left lung at the site of the pathological lesion, a band of fibrous tissue with a nodular formation (yellow arrow) is determined in a structure measuring 13×14 mm (previously 15×16 mm) without FDG metabolic activity. There is a regression of the paratracheal lymph nodes from the upper level to the bifurcation. Aortopulmonary window lymph nodes are measuring 10×12 mm (red arrow).

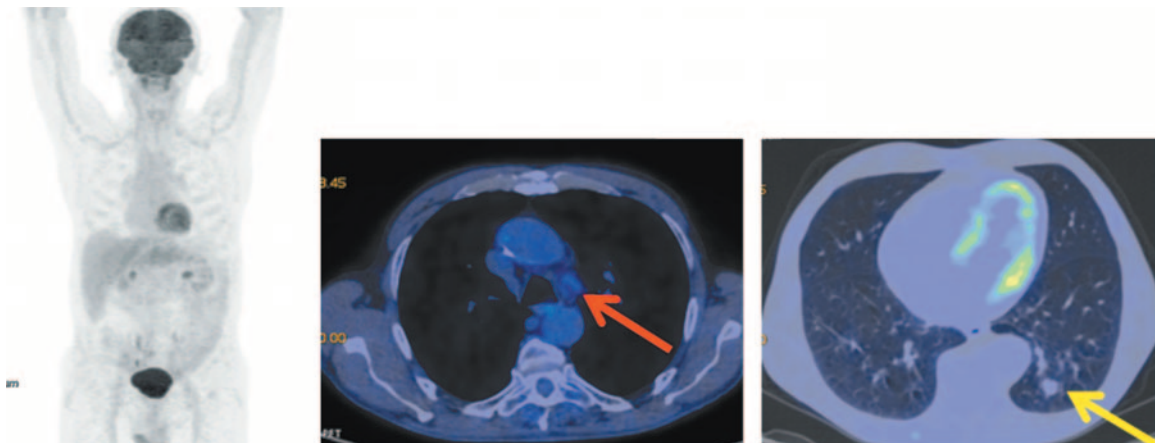


Рис. 4. Больной П., 76 лет, после 16 введений атезолизумаба (через 10 мес от начала лечения). На МIP- и аксиальных ПЭТ/КТ-проекциях в нижней доле левого легкого сохраняется тяж фиброза с узловым образованием в структуре размером до 12×10 мм без метаболической активности ФДГ. Сохраняются лимфоузлы аортопульмонального окна размером до 10 мм с фоновой фиксацией РФП.

Fig. 4. A 76-year-old patient P. after 16 injections of atezolizumab (10 months after the beginning of treatment). A band of fibrous tissue with a nodular formation in a structure measuring 12×10 mm without FDG metabolic activity in the lower lobe of the left lung is still detected on MIP- and axial PET/CT images. Aortopulmonary window lymph nodes measuring 10 mm with focal RFP uptake are still detected.

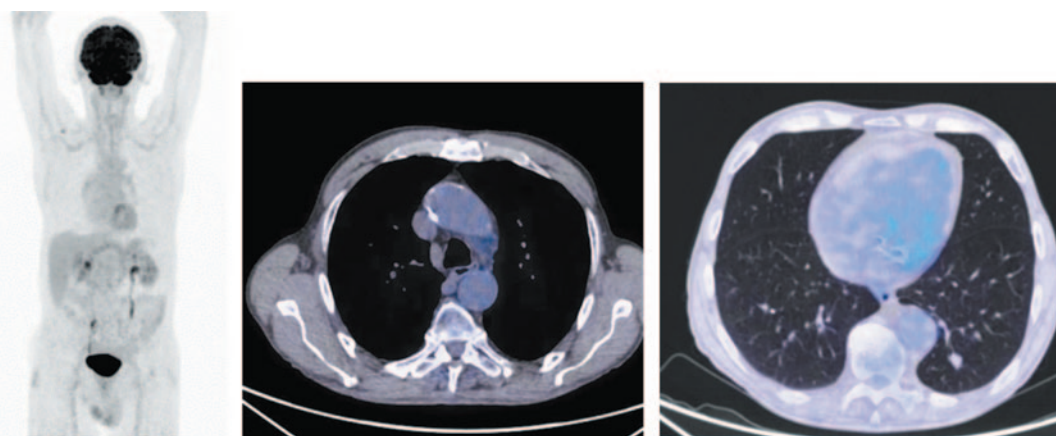
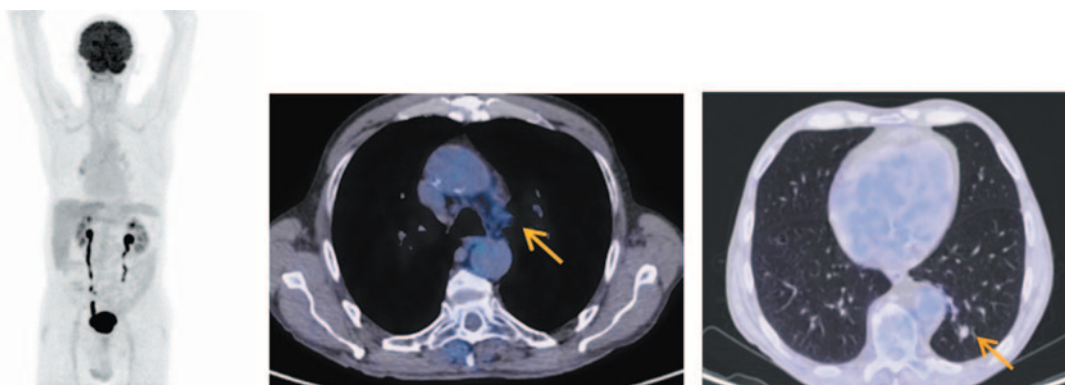


Рис. 5. Больной П., 76 лет, после 20 введений атезолизумаба (через 13 мес от начала лечения). На МIP- и аксиальных ПЭТ/КТ-проекциях в нижней доле левого легкого сохраняется тяж фиброза с узловым образованием в структуре прежней конфигурации размером до 12×10 мм без метаболической активности ФДГ и лимфоузлы аортопульмонального окна с фоновой фиксацией РФП.

Fig. 5. A 76-year-old patient P. after 20 injections of atezolizumab (after 13 months from the beginning of treatment). A band of fibrous tissue with a nodular formation in a structure of the same configuration measuring 12×10 mm without FDG metabolic activity and aortopulmonary window lymph nodes with focal RFP uptake in the lower lobe of the left lung are still detected on MIP- and axial PET/CT images.



После 10-го введения атезолизумаба (через 7 мес от начала лечения) произведено ПЭТ/КТ-исследование. Объем нижней доли левого легкого восстановлен. На месте патологического образования отмечается фиброзный тяж без метаболической активности ФДГ. Надключичный лимфатический узел справа не определяется. В плевральных полостях и полости перикарда экссудата нет. Лимфоузлы средостения не выявлены (рис. 3). Отмечается полная регрессия опухоли по критериям RECIST v.1.1. и полный морфо-метаболический ответ по результатам ПЭТ/КТ.

Продолжалась поддерживающая терапия атезолизумабом в дозе 1200 мг каждый 21-й день. Клинически признаков прогрессирования не отмечалось. После 16-го введения атезолизумаба выполнена очередная ПЭТ/КТ. В нижней доле левого легкого сохраняется тяж фиброза с узловым образованием в структуре размером до 12×10 мм без метаболической активности ФДГ. Сохраняются лимфоузлы аортопульмонального окна размером до 10 мм с фоновой фиксацией РФП (рис. 4). В соответствии с критериями RECIST v.1.1 у больного сохраняется полная регрессия опухолевого процесса, а по данным ПЭТ/КТ – полный морфо-метаболический ответ.

После 20-го введения атезолизумаба в дозе 1200 мг выполнена ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ. В нижней доле левого легкого сохраняется тяж фиброза с узловым образованием в структуре прежней конфигурации и размером до 12×10 мм без метаболической активности ФДГ, равно как и лимфоузлы аортопульмонального окна с фоновой фиксацией РФП. По крите-

риям RECIST v.1.1 у пациента сохраняется полная регрессия и полный морфо-метаболический ответ (рис. 5).

В приведенном случае пациенту вводили атезолизумаб в дозе 1200 мг внутривенно каждые 3 нед вначале совместно с карбоплатином и этопозидом на протяжении 4 циклов, а затем в качестве поддерживающей терапии в дозе 1200 мг каждые 3 нед, которая продолжается и в настоящее время. Больной получил 21 введение атезолизумаба в течение 14 мес.

Из нежелательных явлений (НЯ) следует отметить анемию 2-й степени после 2-го цикла лечения и сенсорную нейропатию 1-й степени по окончании 3-го цикла. Применение указанной терапевтической опции позволило достичь полной регрессии опухоли, включая морфо-метаболический ответ, оцениваемый с помощью ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ. Иммуноопосредованных НЯ не зафиксировано.

Качество жизни у пациента сохранено, он ведет активную физическую деятельность, сохраняет прежний социальный статус.

Обсуждение

МКРЛ является самым неблагоприятным, высокоагрессивным вариантом, склонным к раннему метастазированию.

Высокий пролиферативный индекс МКРЛ определяет его высокую химио- и радиочувствительность, применение которых обеспечивает быстрый эффект. При распространенном опухолевом процессе прогрессирование заболевания неизбежно. Медиана выживаемости составляет менее 6 мес [8].

Таблица 1. Обновленные результаты эффективности клинического исследования IMpower133 [24]
Table 1. Updated results of the efficacy of the IMpower133 trial [24]

Показатели	Атезолизумаб + карбоплатин + этопозид	Плацебо + карбоплатин + этопозид
Медиана ОВ, мес	12,3	10,3
95% ДИ	10,8–15,8	9,3–11,3
ОР	0,76 (0,60–0,95)	
Медиана ВБП, мес	5,2	4,3
95% ДИ	4,4–5,6	4,2–4,5
ОР	0,77 (0,63–0,95)	
ЧОО, %	60,2	64,4
95% ДИ	53,1–67	57,3–71
Медиана продолжительности ответа, мес	4,2	3,9
95% ДИ	4,1–4,5	3,1–4,2
ОР	0,67 (0,51–0,88)	

Таблица 2. Характеристика клинических исследований, включенных в метаанализ ([27] с изм.)
Table 2. Characteristics of clinical trials included in the meta-analysis ([27] with edition)

Исследование	IMpower133	CASPAN	KEYNOTE-604	ECOG-ACRIN EA5161
Авторы	[10, 25]	[12, 28]	[29, 30]	[17]
Фаза исследования	I–III	III	III	II
Вид исследования	Двойное слепое	Открытое	Двойное слепое	Открытое
Препараты платины	Карбоплатин AUC 5	Карбоплатин AUC 5–6, цисплатин 75–80 мг/м ²	Карбоплатин AUC 5–6, цисплатин 75 мг/м ²	Карбоплатин AUC 5–6, цисплатин 75 мг/м ²
Этопозид, мг/м ²	100	80–100	100	100
Исследовательский препарат, мг	Атезолизумаб, 1200	Дурвалумаб, 1500	Пембролизумаб, 200	Ниволумаб, 360
Контрольная группа	Плацебо	–	Плацебо	–
Продолжительность лечения	4 цикла ПХТ с поддерживающей терапией атезолизумабом/плацебо	6 циклов ПХТ, 4 цикла комбинированной терапии с поддерживающей терапией дурвалумабом каждые 4 нед	4 цикла ПХТ, поддерживающая терапия пембролизумабом/плацебо до 35 циклов	4 цикла ПХТ, 4 цикла комбинированной терапии с поддерживающей терапией ниволумабом 240 мг каждые 2 нед
Первичные конечные точки	ОВ, ВБП	ОВ	ОВ, ВБП	ВБП
Число больных	403	537	453	160
Продолжительность исследования	Июнь 2016 – июль 2017 г.	Март 2017 – май 2018 г.	Май 2017 – июль 2018 г.	Май 2018 – декабрь 2018 г.
Медиана наблюдения, мес	22,9	25,1	21,6	Нет данных
Медиана ВБП исследовательской группы, мес	5,2 (4,4–5,6)	5,1 (4,7–6,2)	4,8 (4,3–5,4)	5,5
Медиана ВБП стандартной группы, мес	4,3 (4,2–4,5)	5,4 (4,8–6,2)	4,3 (4,2–4,5)	4,6
Медиана ОВ исследовательской группы, мес	12,3 (10,8–15,8)	12,9 (11,3–14,7)	10,8 (9,2–12,9)	11,3
Медиана ОВ стандартной группы, мес	10,3 (9,3–11,3)	10,5 (9,3–11,2)	9,7 (8,6–10,7)	8,5

Примечание. ПХТ – полихимиотерапия.

В течение длительного времени химиотерапия МКРЛ препаратами платины с ингибиторами топомеразы II, а впоследствии этопозидом составляла основу лечения. Частота ответа при этом составила 60–70%, однако у большинства пациентов развивается резистентность к лекарственной терапии, что делает прогноз пессимистичным [8, 15].

А. Schmitt и соавт. в 2011 г. опубликовали результаты немецкого многоцентрового рандомизированного исследования III фазы по лечению распространенного МКРЛ (РМКРЛ) с применением 2 схем: иринотекан + карбоплатин и этопозид + карбоплатин. Они показали, что режим этопозид + карбоплатин является стандартным, при котором медиана ОВ составила 10 мес против 9 мес при применении схемы карбоплатин + иринотекан [16].

А. Rossi и соавт. в 2012 г. провели систематический обзор и метаанализ рандомизированных исследований по оценке эффективности химиотерапии на основе цисплатина и карбоплатина в качестве терапии 1-й линии при РМКРЛ. Первичной конечной точкой стала ОВ, а вторичными конечными точками – выживаемость без прогрессирования (ВБП), ЧОО и токсичность. В анализ включено 4 исследования с 660 пациента-

ми, медиана ОВ для цисплатина составила 9,6 мес, для карбоплатина – 9,4 мес (отношение рисков – ОР 0,108; 95% доверительный интервал – ДИ 0,92–1,27; $p=0,37$). Медиана ВБП составила 5,5 и 5,3 мес для цисплатина и карбоплатина соответственно (ОР 1,10; 95% ДИ 0,94–1,29; $p=0,25$). ЧОО равнялась 67,1 и 66% соответственно (ОР 0,98; 95% ДИ 0,84–1,16; $p=0,83$). Профиль токсичности значительно отличался для каждого из препаратов. Карбоплатин имеет более низкую почечную, неврологическую и желудочно-кишечную токсичность по сравнению с цисплатином, но более высокую гематологическую. Авторы считают, что различий в эффективности цисплатина или карбоплатина при лечении в 1-й линии РМКРЛ нет, за исключением токсичности [8].

А. Lopez-Chavez и соавт. (2012 г.) также показали, что цисплатин и карбоплатин продемонстрировали сопоставимую эффективность в 1-й линии терапии РМКРЛ. При этом ЧОО составила 67 и 66% у пациентов, получающих цисплатин + этопозид и карбоплатин + этопозид соответственно [5].

Н. Chen и соавт. (2020 г.) провели сетевой метаанализ применения химиотерапии 1-й линии при РМКРЛ за 20-летний период, начиная с 2000 г. Всего в анализ включено 46 исследова-

ний, в которых участвовали 11 987 пациентов. В 13 исследованиях для этой цели применяли режим этопозид + карбоплатин, который, по мнению авторов, является предпочтительным [18].

Иммуногенность МКРЛ обусловлена экспрессией рецепторов программируемой клеточной смерти PD-1/PD-L1 на опухолевых клетках и иммунных клетках стромы [19]. Кроме того, установлена корреляция с воздействием курения, вызывающего соматические мутации, что сопровождается высокой мутационной нагрузкой [20]. Аутоиммунные паранеопластические синдромы при этом морфологическом варианте наблюдаются в 5% случаев [21]. В последние годы иммуноонкология совершила переворот в лечении ЗНО, включая РЛ. Первые публикации по применению ИКТ иммунного ответа CTLA4 и PD-1 ниволумаба и ипилимумаба при рецидивирующем МКРЛ появились в 2016 г. [22, 23].

За последние 20 лет и более проведено первое рандомизированное многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы IMpower133, показавшее увеличение ОВ у больных РМКРЛ. В исследовании принимали участие 403 пациента с РМКРЛ, ранее не получавших химиотерапию по этому поводу. Статус ECOG оценивался как 0–1. В исследование включались пациенты с лечеными бессимптомными метастазами в головной мозг. Стратификация исследования осуществлялась по полу, статусу ECOG и наличию метастазов в головной мозг.

Рандомизация осуществлялась на 2 группы лечения. Первая (исследовательская) – 201 пациент. Они получали атезолизумаб 1200 мг в комбинации с карбоплатином АУС 5 мг/мл/мин в 1-й день и этопозидом 100 мг/м² 1–3-й дни каждого 21-дневного цикла на протяжении 4 циклов с последующим назначением атезолизумаба 1 раз в 3 нед. Больные 2-й группы (202 человека) получали плацебо + карбоплатин АУС 5 мг/мл/мин в 1-й день и этопозид 100 мг/м² 1–3-й день каждого 21-дневного цикла в течение 4 циклов с последующим введением плацебо 1 раз в 3 нед.

Лечение проводилось до прогрессирования заболевания, утраты клинической пользы или неприемлемой токсичности [24].

Первичные конечные точки – ОВ и ВВП. Вторичные конечные точки – ЧОО, длительность ответа и безопасность.

Оценка эффекта проводилась каждые 6 нед в соответствии с критериями RECIST 1.1. Медиана возраста составила 64 года.

При промежуточной медиане наблюдения 13,9 мес ОВ составила 12,3 мес (95% ДИ 10,8–15,9) у лиц, получающих атезолизумаб, и 10,3 мес в контрольной группе (95% ДИ 9,3–11,3), различия между ними достоверны ($p=0,0069$). Одногодичная выживаемость составила 51,9% у пациентов, получающих атезолизумаб, и 39% в контрольной группе [6].

Медиана ВВП составила 5,2 мес (95% ДИ 4,4–5,6) у лиц, получающих атезолизумаб в комбинации с химиотерапией, и 4,3 мес (95% ДИ 4,2–4,5; $p=0,0170$) в группе плацебо в комбинации с химиотерапией.

ЧОО при использовании атезолизумаба + этопозид и карбоплатина составила 60% (95% ДИ 53–67), из них полная регрессия констатирована в 2% случаев, а частичная – в 58%. У больных, получающих плацебо и карбоплатин + этопозид, объективный ответ диагностирован в 64% случаев (95% ДИ 57–71), полная регрессия отмечена в 1% наблюдений, а частичная – 63%. Важным критерием, характеризующим объективный ответ, является его длительность. При этом доля продолжающихся ответов была значительно выше в группе с атезолизумабом (14,9%) по сравнению с плацебо (5,4%).

У пациентов в группе атезолизумаба одногодичная ВВП составила 12,6%, а при применении только химиотерапии она была практически в 2 раза меньше – 5,4%. Подгрупповой анализ ОВ подтверждает клиническое преимущество добавления атезолизумаба к химиотерапии [25].

Токсичность проводимой комбинации соответствовала известным рискам, характерным для препаратов. Наиболее частыми НЯ 3–4-й степени стали нейтропения – 23%, анемия – 14%, тромбоцитопения – 10%. Иммуноопосредованные НЯ зарегистрированы у 41,4% больных в группе атезолизумаба, среди них наблюдались чаще всего сыпь – 22%, гипотиреоз – 12,6%, а также гепатит – 7,6%. В группе плацебо + химиотерапия их частота составила 24,5% [10, 25].

В исследовании показано, что уровень PD-L1 не влияет на преимущество ОВ, в связи с чем нет необходимости опреде-

лять его уровень при назначении атезолизумаба в комбинации с химиотерапией [25].

Добавление атезолизумаба к этопозиду + карбоплатину в 1-й линии терапии РМКРЛ сопровождается значительным увеличением как ОВ, так и ВВП. При этом более 50% пациентов прожили 1 год. Полученные данные позволили рассматривать комбинацию атезолизумаба с карбоплатином и этопозидом в качестве нового стандарта терапии 1-й линии при РМКРЛ [25].

S. Liu и соавт. в 2021 г. опубликовали обновленный анализ ОВ с дополнительным 9-месячным наблюдением клинического исследования IMpower133. При этом медиана наблюдения составила 22,9 мес. Авторы сообщили о результатах ОВ в зависимости от мутационной нагрузки опухоли в крови (вТМВ), экспрессии PD-L1 и локализации метастазов, а также о безопасности [24].

ОВ через 12 мес увеличилась на 12,9% в группе атезолизумаб + химиотерапия относительно пациентов, получающих плацебо + химиотерапию, составляя при этом 51,9 и 39,0% соответственно. Медиана ОВ также составила 12,3 и 10,3 мес при применении атезолизумаба в комбинации с карбоплатином и этопозидом и плацебо и химиотерапии соответственно (ОР 0,76; 95% ДИ 0,60–0,95). Аналогичная ситуация наблюдалась и через 18 мес: 34 и 21% больных были живы в группах атезолизумаба в комбинации с карбоплатином и этопозидом и плацебо и химиотерапии.

Медиана ВВП при обновленном анализе равна 5,2 мес в группе атезолизумаб + этопозид с платиной и 4,3 мес в группе плацебо + химиотерапия (ОР 0,77; 95% ДИ 0,63–0,95); табл. 1.

При анализе прогрессирования этот процесс констатирован в существующих очагах в 57,7 и в 64,9% случаев в группе атезолизумаба в комбинации с химиотерапией и в группе плацебо с химиотерапией соответственно. У 42,8 и 49% пациентов указанных групп соответственно появились новые очаги поражения. Наиболее частыми локализациями новых метастазов являлись центральная нервная система, легкие, лимфатические узлы и печень. Комбинация указанных поражений наблюдалась у 20,9 и 28,2% пациентов исследовательской и контрольной групп соответственно.

НЯ, обусловленные лечением, были сопоставимы с безопасностью, представленной при первичном анализе [10]. Иммуноопосредованные НЯ наблюдались у 20,2% пациентов 1-й группы с атезолизумабом и у 5,6% у больных 2-й группы с плацебо. Наиболее частыми иммунными побочными эффектами стали сыпь – 20,2% против 10,7%, гипотиреоз – 12,6% против 0,5%, гепатит – 70,6% против 4,6%.

Авторы приходят к мнению о том, что обновленные результаты ОВ после дополнительных 9 мес наблюдения демонстрируют клиническое преимущество атезолизумаба в комбинации с этопозидом и карбоплатином относительно плацебо + карбоплатин и этопозид при применении в 1-й линии терапии РМКРЛ. Добавление атезолизумаба к химиотерапии не увеличивает токсичность и не ухудшает качество жизни пациента. Клиническая польза атезолизумаба совместно с этопозидом и карбоплатином не зависит от статуса биомаркеров опухоли в крови вТМВ и PD-L1 [24].

K. Higgins и соавт. (2020 г.) показали, что добавление атезолизумаба к схеме химиотерапии этопозид + карбоплатин увеличивает на 9,7 мес медиану времени до прогрессирования в центральную нервную систему. В группе с атезолизумабом медиана составила 20,2 мес, в то время как с плацебо она равна 10,5 мес (ОР 0,66; 95% ДИ 0,44–1,0; $p<0,046$) [17].

Применение ИКТ иммунного ответа PD-1 ниволумаба или пембролизумаба при рецидивирующем и метастатическом РЛ в 3-й или более поздней линии терапии позволило получить клинический ответ у 12–20% пациентов, при этом медиана его продолжительности составила 17,2 мес [23, 26]. Эти данные позволили получить ускоренное одобрение Управления по контролю пищевых продуктов и лекарств в США для лечения МКРЛ в качестве терапии 3-й линии.

F. Facchinetti и соавт. (2020 г.) представили систематический обзор и метаанализ рандомизированных клинических исследований по оценке эффективности добавления ИКТ к стандартной схеме химиотерапии при РМКРЛ [27]. Авторы выявили 4 клинических исследования, дизайн результатов которых представлен в табл. 2.

В эти исследования включены 1553 пациента в период с июня 2016 по декабрь 2018 г. Средний возраст составил 62–65 лет, статус ECOG 0 – у 31,7%, ECOG 1 – 68,3% пациентов. Среди них мужчин – 64,4%. Карбоплатин получали 80,5%, а цисплатин – 19,5% больных. На момент включения метастазы в головной мозг наблюдались у 10,4% пациентов, а метастазы в печень – у 39,3%. Характеристики больных экспериментальных и контрольных групп во всех исследованиях были хорошо сбалансированы.

Добавление ИКТ PD-1/PD-L1 к химиотерапии, состоящей из платины и этопозиды в терапии 1-й линии при РМКРЛ, во всех исследованиях обеспечивало статистически значимые преимущества по ОВ (ОР 0,76; 95% ДИ 0,068–0,85; $p < 0,00001$). Медиана ОВ варьировала от 8,5 до 10,5 мес в контрольной группе и от 10,8 до 12,9 мес в экспериментальной (см. табл. 2).

Анализ ВБП во всех 4 исследованиях показал, что добавление ИКТ PD-1/PD-L1 к химиотерапии обеспечивает статистически значимые преимущества (ОР 0,75; 95% ДИ 0,68–0,84; $p < 0,00001$), причем в контрольных и экспериментальных группах медиана ВБП колебалась от 4,8 до 5,5 мес соответственно (см. табл. 2). Во всей популяции исследования добавление ИКТ PD-1/PD-L1 к стандартному режиму химиотерапии при РМКРЛ позволило получить статистически значимое увеличение шансов ответа (ОР 1,28; 95% ДИ 1,04–1,57; $p = 0,02$), а достоверное увеличение ответов получено при добавлении иммунопрепаратов к химиотерапии этопозид + платина. В целом ЧОО составила 59% у лиц контрольной и 64,7% – исследовательской групп, за исключением исследования IMpower133. При этом полные ответы констатированы чаще у пациентов экспериментальных групп, составляя 2,4%, а при стандартном лечении они наблюдались у 0,9% больных.

Оценка безопасности проводимой терапии с добавлением ИКТ PD-1/PD-L1 установила количественное увеличение побочных эффектов. Среди НЯ токсичность всех степеней чаще встречалась в экспериментальной группе (ОР 2,89; 95% ДИ 1,13–7,38; $p = 0,03$). При этом значимых различий 3 и 4-й степени токсичности не наблюдалось. Среди иммунных токсических явлений наиболее часто встречались дерматит/сыпь – 10,8% и дисфункция щитовидной железы – 16,3%.

Авторы приходят к выводу, что добавление ИКТ PD-1/PD-L1 к основной схеме химиотерапии при проведении 1-й линии терапии РМКРЛ является эффективной и безопасной опцией. ОВ через 12, 18 и 24 мес составила 50,2, 32 и 22,3% соответственно. Полученные результаты являются основанием для включения ИКТ PD-1/PD-L1 в стандарт лечения пациентов с РМКРЛ [27].

Заключение

Добавление атезолизумаба к химиотерапии по схеме карбоплатин + этопозид показывает высокую эффективность у пациентов с РМКРЛ. Получена полная клиническая и морфометаболическая регрессия опухоли. ОВ и ВБП у больного из приведенного примера составили 14 мес. Применение ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ является методом выбора для оценки эффективности иммунотерапии. Качество жизни пациента при этом остается удовлетворительным. Переносимость терапии приемлемая.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

- Globacan 2018. Available at: <https://gco.iarc.fr/>. Accessed: 15.03.2021.
- Эпидемиология и заболеваемость в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020 [Ed. AD Kaprin, VV Starinskii, AO Shakhzadova. Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – the branch of National Medical Research Radiological Centre, 2020 (in Russian)].
- Van Meerbeek JP, Fennell DA, De Ruyscher DK. Small-cell lung cancer. *Lancet*. 2011;378:1741–55. DOI:10.1016/S0140-6736(11)60165-7
- Bernhardt EB, Jhalil SI. Small cell lung cancer. *Cancer Treat Res*. 2016;170:301–22. DOI:10.1007/978-3-319-40389-2_14
- Lopez-Chavez A, Sandler A. Systemic issues in small cell lung cancer. *Curr Probl Cancer*. 2012;36(3):131–55. DOI:10.1016/j.cuprob.2012.03.004
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Small Cell Lung Cancer (Version 1.2019), 2019. Available at: <https://nccn.org/content/uploads/small-cell-lung-cancer.pdf>. Accessed: 20.03.2021.
- Armstrong SA, Liu SV. Dashing decades of defeat: Long anticipated advances in the first-line treatment of extensive-stage small cell lung cancer. *Curr Oncol Reports*. 2020;22:20. DOI:10.1007/s11912-020-0887-y
- Rossi A, Di Maio M, Chiodini P, et al. Carboplatin- or cisplatin-based chemotherapy in first-line treatment of small-cell lung cancer: The COCIS meta-analysis of individual patient data. *J Clin Oncol*. 2012;30:1692–8. DOI:10.1200/JCO.2011.40.4905
- Foster NR, Renfro LA, Schild SE, et al. Multitrial evaluation of progression-free survival as a surrogate end point for overall survival in first-line extensive-stage small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2015;10:1099–106. DOI:10.1097/JTO.0000000000000548
- Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, et al. First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018;379:2220–9. DOI:10.1056/NEJMoa1809064
- Antonia SJ, Lopez-Martin JA, Bendell J, 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;17:883–95. DOI:10.1016/S1473-2045(16)30098-5
- Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, 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:P1929–39. DOI:10.1016/S0140-6736(19)32222-6
- TECENTRIQ (Atezolizumab) [Summary of Product Characteristics]. Grenzach-Wyhlen, Germany, Roche Registration GmbH, 2019.
- Ott PA, Elez E, Hiet 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;35:3823–9. DOI:10.1200/JCO.2017.72.5069
- Eckardt JR, Von Pawel J, Pujol JL, et al. Phase III study of oral compared with intravenous topotecan as second-line therapy in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25:2086–92. DOI:10.1200/JCO.2006.08.3998
- Schmittl A, Sebastian M, Fischer von Weikersthal L, et al. A German multicenter, randomized phase III trial comparing irinotecan-carboplatin with etoposide-carboplatin as first-line therapy for extensive-disease small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2011;22:1798–804. DOI:10.1093/annonc/mdq652
- Higgins KA, Curran WJ Jr, Liu SV, et al. Patterns of Disease Progression after Carboplatin/Etoposide + Atezolizumab in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer (ES-SCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2020;108(5):1398. DOI:10.1016/j.ijrobp.2020.09.020
- Chen H, Horita N, Ito K, et al. Affiliations expand Systematic review of first-line chemotherapy for chemo-naïve extensive-stage small-cell lung cancer: network meta-analysis. *Ther Adv Med Oncol*. 2020;12:1758835920965841. DOI:10.1177/1758835920965841
- Schultheis AM, Scheel AH, Ozretic L, et al. PD-L1 expression in small cell neuroendocrine carcinomas. *Eur J Cancer*. 2015;51:421–6. DOI:10.1016/j.ejca.2014.12.006
- Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature*. 2013;500:415–21. DOI:10.1038/nature12477
- Peloso LC, Gerber DE. Paraneoplastic syndromes: An approach to diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2010;85:838–54. DOI:10.4065/mcp.2010.0099
- Pujol JL, Greillier L, Audigier-Valette C, et al. A randomized non-comparative phase II study of anti-programmed cell death-ligand 1 atezolizumab or chemotherapy as second-line therapy in patients with small cell lung cancer: Results from the IFCT-1603 trial. *J Thorac Oncol*. 2019;14:903–13. DOI:10.1016/j.jtho.2019.01.008
- Ready N, Farago AF, de Braud F, et al. Third-Line Nivolumab Monotherapy in Recurrent SCLC: CheckMate 032. *J Thorac Oncol*. 2019;14:237–44. DOI:10.1016/j.jtho.2018.10.003
- Liu SV, Reck M, Mansfield AS, 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):619–30. DOI:10.1200/JCO.20.01055
- Reck M, Liu SV, Mansfield AS, et al. IMpower133: Updated overall survival (OS) analysis of first-line (1L) atezolizumab (atezo) + carboplatin + etoposide in extensive-stage SCLC (ES-SCLC). *Ann Oncol*. 2019;30(Suppl. 5):V710–1. DOI:10.1093/annonc/mdz264
- Chung HC, Piha-Paul SA, Lopez-Martin J, 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;15:618–27. DOI:10.1016/j.jtho.2019.12.109
- Facchinetti F, Di Maio M, Tiseo M. Adding PD-1/PD-L1 Inhibitors to Chemotherapy for the First-Line Treatment of Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer (SCLC): A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Cancers (Basel)*. 2020;12(9):2645. DOI:10.3390/cancers12092645
- Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, et al. Durvalumab +/– tremelimumab + platinum–etoposide in first-line extensive-stage SCLC (ES-SCLC): Updated results from the phase III CASPIAN study. *J Clin Oncol*. 2020;38:9002. DOI:10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.9002
- Rudin CM, Awad MM, Navarro A, et al. Pembrolizumab or placebo plus etoposide and platinum as first-line therapy for extensive-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2020;38:2369–79. DOI:10.1200/JCO.20.00793
- Rudin CM, Awad MM, Navarro A, et al. KEYNOTE-604: Pembrolizumab (pembro) or placebo plus etoposide and platinum (EP) as first-line therapy for extensive-stage (ES) small-cell lung cancer (SCLC) *J Clin Oncol*. 2020;38:9001. DOI:10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.9001

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.06.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 12.07.2021



Исходы неoadъювантной химиотерапии резектабельного, погранично резектабельного и местно-распространенного рака поджелудочной железы

К.Д. Далгатов^{1,2}, Н.Н. Семенов^{1,2}, М.В. Козодаева²

¹ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Проблема неoadъювантного лечения местно-распространенного (МРРПЖ), погранично резектабельного (ПРРПЖ) и резектабельного рака поджелудочной железы (РПЖ) активно обсуждается в настоящее время, хотя показания к его применению до конца не определены. В нашей работе мы хотим обсудить исходы применения неoadъювантной химиотерапии (НАХТ) в этих клинических ситуациях.

Материалы и методы. С 2016 по 2020 г. в клинике наблюдали 85 больных раком поджелудочной железы – РПЖ (37 пациентов с МРРПЖ, 15 – с ПРРПЖ и 33 – с РРПЖ), из них мужчины – 33 (38,8%), женщины – 52 (61,2%). Средний возраст составил 64 (31–83) года. Во всех группах применялись режимы GEMOX (гемцитабин/оксалиплатин) – 41,2% и FOLFIRINOX (фторурацил/лейковорин/иринотекан/оксалиплатин) – 58,8%. Повышение СА 19-9 выше нормы имели в группе МРРПЖ – 21 (56,6%), в группе ПРРПЖ – 9 (60%), в резектабельной группе – 26 (78,8%) пациентов. Проводилось от 3 до 6 курсов НАХТ с последующим компьютерно-томографическим контролем и принятием решения о тактике лечения.

Результаты. В группе с МРРПЖ использовались режимы GEMOX (n=15) и FOLFIRINOX (n=22). При оценке результатов после одного контрольного обследования через 2,5 мес установлено: 2 больных умерли; прогрессирование – 14 (37,8%) больных; остались неоперабельными 16 (43,2%) больных, из которых 9 проведена лучевая терапия. Удаление первичной опухоли выполнено у 5 (13,9%) больных. Средняя ОВ в этой группе составила 15 мес. С погранично резектабельными опухолями поджелудочной железы наблюдались 15 больных. НАХТ проводилась теми же режимами – GEMOX (n=7) и FOLFIRINOX (n=8) – в течение 2,5 мес. При оценке результатов после одного контрольного обследования через 2,5 мес установлено: 1 (7,7%) больная умерла; прогрессирование отмечено у 6 (40%) больных; у 1 (7,7%) больного хирургическое лечение не выполнено вследствие выраженных сопутствующих заболеваний. Хирургическое лечение выполнено 7 (46,7%) больным. НАХТ при РРПЖ назначена 33 больным. Основным критерием назначения НАХТ при формально операбельном РПЖ были высокий уровень СА 19-9 > 100 МЕ/мл (n=26, 75%) и большой размер первичной опухоли (n=7, 25%). Все больные получали те же режимы в течение 3,3 мес до первого контроля. При оценке результатов были получены следующие результаты: 1 (3%) больной умер; 3 (9,3%) – не оперированы в связи с отказом от хирургического лечения; 7 (21,9%) – не оперированы в связи с прогрессированием. Хирургическое лечение выполнено 22 (66,7%) больным в объеме панкреато-дуоденальной резекции у 17 больных, дистальной резекции у 3 больных, панкреатэктомии у 2 больных. При этом отмечена полная морфологическая ремиссия у 2 (9%) больных, R0-резекция – 19 (86%), R1 – 1 (4,5%) больного. Медиана выживаемости оперированных больных составила 20,2 мес (доверительный интервал 13,2–27,2 мес). Большинство пациентов (65,9%) имели высокий уровень СА 19-9, который исследовался в динамике и использовался как маркер биологической активности опухоли.

Заключение. Таким образом, можно определенно сказать, что НАХТ абсолютно показана всем пациентам с МРРПЖ и ПРРПЖ, и роль ее в селекции наиболее благоприятных в отношении прогноза пациентов бесспорна. Проведение периоперационной химиотерапии у больных РРПЖ дискуссионно, однако экстраполируя результаты в группах с МРРПЖ и ПРРПЖ и данные литературы, смеем предположить, что это вопрос времени и будущих рандомизированных исследований. И здесь важную роль может играть показатель СА 19-9, характеризующий биологически агрессивную опухоль, но требуются проспективные рандомизированные исследования для более детального изучения данного вопроса.

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, неoadъювантная химиотерапия

Для цитирования: Далгатов К.Д., Семенов Н.Н., Козодаева М.В. Исходы неoadъювантной химиотерапии резектабельного, погранично резектабельного и местно-распространенного рака поджелудочной железы. Современная Онкология. 2021; 23 (2): 300–306. DOI: 10.26442/18151434.2021.2.200869

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Далгатов Камилль Далгатович – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. абдоминальной онкологии НИИ клинической хирургии ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», зав. отд.-нием хирургии и онкологии ГБУЗ «ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова». E-mail: kkd1111@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5324-4752

Семенов Николай Николаевич – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. абдоминальной онкологии НИИ клинической хирургии ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», рук. отд. противоопухолевой лекарственной терапии ГБУЗ «ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0003-4691-7490

Козодаева Маргарита Вячеславовна – врач-хирург, онколог отд.-ния хирургии и онкологии ГБУЗ «ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0003-0153-4453

✉ Kamil D. Dalgatov – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University, Pirogov City Clinical Hospital №1. E-mail: kkd1111@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5324-4752

Nikolai N. Semenov – D. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University, Pirogov City Clinical Hospital №1. ORCID: 0000-0003-4691-7490

Margarita V. Kozodaeva – surgeon, oncologist, Pirogov City Clinical Hospital №1. ORCID: 0000-0003-0153-4453

Outcomes of neoadjuvant chemotherapy in resectable, borderline resectable and locally advanced pancreatic cancer

Kamil D. Dalgatov^{✉1,2}, Nikolai N. Semenov^{1,2}, Margarita V. Kozodaeva²

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Pirogov City Clinical Hospital №1, Moscow, Russia

Abstract

Background. The problem of neoadjuvant treatment of locally advanced (LA), borderline resectable (BR) and resectable pancreatic cancer (RPC) is being actively discussed at the present time, although the indications for its use have not been fully determined. In our work, we want to discuss the outcomes of using neoadjuvant chemotherapy (NACT) in these patients.

Materials and methods. From 2016 to 2020, 85 patients with pancreatic cancer were observed in the clinic (37 patients with LA cancer of the pancreas; 15 with BR cancer of the pancreas and 33 with RPC). Of these, men – 33 (38.8%), women – 52 (61.2%). The average age was 64 (31–83) years. All groups had GEMOX (41.2%) and FOLFIRINOX (58.8%) regimens. Increased CA 19-9 above normal had, in the LA group – 21 (56.6%); in the BR group – 9 (60%); and in the resectable group 26 (78.8%). From 3 to 6 courses of NACT were carried out, followed by computer tomography control and decision-making on treatment tactics.

Results. In the LA group, the GEMOX (n=15) and FOLFIRINOX (n=22) modes were used. When evaluating the results after 1 follow-up examination after 2.5 months, found: 2 patients died; progression – 14 patients (37.8%); remained inoperable – 16 patients (43.2%), of whom 9 received radiation therapy. Removal of the primary tumor was performed in 5 patients (13.9%). The average OS in this group was 15 months. Fifteen patients with BR pancreatic tumors were observed. NACT was carried out with the same regimens – GEMOX (n=7) and FOLFIRINOX (n=8) – for 2.5 months. When evaluating the results after 1 follow-up examination after 2.5 months was found: 1 (7.7%) patient died; progression was noted in 6 (40%) patients; in 1 (7.7%) patient, surgical treatment was not performed due to pronounced concomitant diseases. Surgical treatment was performed in 7 (46.7%) patients. 33 patients were prescribed NACT for RPC. The main criteria for prescribing NACT for formally resectable pancreatic cancer were a high CA 19-9 level (>100 IU/ml) [n=26 (75%)] and a large primary tumor [n=7 (25%)]. All patients received the same regimens for 3.3 months, up to 1 control. When evaluating the results, the following results were obtained: 1 (3%) patient died; 3 (9.3%) patients were not operated on due to refusal from surgical treatment; 7 patients (21.9%) were not operated on due to progression. Surgical treatment was performed in 22 (66.7%) patients; Whipple procedure in 17 patients, distal resection in 3 patients, total pancreateoduodenectomy in 2 patients. At the same time, complete morphological response was noted in 2 (9%) patients, R0 resection in 19 (86%) patients, R1 – in 1 patient (4.5%). The median survival rate of the operated patients was 20.2 months (CI 13.2–27.2 months). Most patients (65.9%) had a high level of CA 19-9, which was studied in dynamics and used as a marker of the biological activity of the tumor.

Conclusion. Thus, we can claim that NACT is absolutely indicated for all patients with LA and BR pancreatic cancer, and its role in the selection of the most favorable in relation to the prognosis of patients is indisputable. Perioperative chemotherapy in patients with RPC is still controversial; however, having in mind the results in groups with LA and BR pancreatic cancer and the literature data, we dare to assume that for this issue it is a matter of time and future randomized trials. And here an important role can be played by the CA 19-9 level, which characterizes a biologically aggressive tumor, but again, prospective randomized studies are required to study this issue in more detail.

Keywords: pancreatic cancer, neoadjuvant chemotherapy

For citation: Dalgatov KD, Semenov NN, Kozodaeva MV. Outcomes of neoadjuvant chemotherapy in resectable, borderline resectable and locally advanced pancreatic cancer. Journal of Modern Oncology. 2021; 23 (2): 300–306. DOI: 10.26442/18151434.2021.2.200869

Введение

Исходя из отдаленных результатов (соотношение смертности к заболеваемости колеблется в пределах 80–90%, а 5-летняя выживаемость для оперированных больных не превышает 25%) [1] рак поджелудочной железы (РПЖ) изначально является системным заболеванием. В то же время при первичном диагнозе только 8–10% больных являются операбельными, еще у 25–30% больных диагностируют местно-распространенный и погранично резектабельный рак, остальные 60% в дебюте заболевания уже имеют метастазы [1].

В этой связи у сравнительно небольшой группы больных (30–40%), которым можно выполнить радикальное хирургическое лечение, особое значение должно придаваться раннему началу системного лечения. Оценка значимости неoadъювантной химиотерапии (НАХТ) местно-распространенного (МРРПЖ) и погранично резектабельного РПЖ (ПРРПЖ) проводится уже более 25 лет, равным образом и в отношении резектабельного РПЖ (РРПЖ). Тем не менее подавляющее большинство оценок являются ретроспективными или в лучшем случае исследованиями I–II фазы. Ожидаемыми преимуществами при проведении НАХТ являются раннее воздействие на микрометастазы, возможность уменьшения стадии T и N опухоли, перевод погранично резектабельных или нерезектабельных опухолей в операбельные, увеличение частоты

R0-резекций, оценка чувствительности опухоли к химиотерапии (ХТ).

Особый интерес к проведению НАХТ возник после внедрения в практику наиболее активных на сегодняшний день режимов mFOLFIRINOX (фторурацил/лейковорин/иринотекан/оксалиплатин), наб-паклитаксел и GEMOX (гемцитабин/оксалиплатин). Необходимо отметить, что к местно-распространенным опухолям (T4, с вовлечением верхней брыжечной артерии, чревного ствола и печеночной артерии) термин «неoadъювантная» подходит условно, так как эти случаи изначально не рассматриваются как операбельные.

МРРПЖ

При анализе работ, проведенных в отношении МРРПЖ, подавляющее большинство исследований включало проведение лучевой терапии (ЛТ), что не позволяло адекватно оценить вклад ХТ в конверсию опухоли в операбельное состояние. Тем не менее вклад НАХТ в этой группе больных оценен в некоторых работах (табл. 1).

Таким образом, можно отметить, что при МРРПЖ выполнение удаления первичной опухоли возможно приблизительно у 1/3 больных, также у 1/3 больных фиксируется прогрессирование болезни на фоне НАХТ, еще у 1/3 опухоль остается местно-распространенной. В этой связи, безусловно, большое

Таблица 1. Влияние НАХТ на конверсию местно-распространенных опухолей поджелудочной железы в операбельную стадию
Table 1. The effect of neoadjuvant chemotherapy (NACT) on conversion of locally advanced pancreatic cancer into operational stage

Исследование	Абс.	Дизайн исследования	ХТ	Прогрессирование на фоне НАХТ, %	Местно-распространенная опухоль при повторном обследовании, %	Взяты на операцию, %	Оперированы, %	Медиана БРВ, мес	Медиана ОВ, мес
M. Khushman и соавт. [2]	51	Ретроспективное	FOLFIRINOX	4	76	19,6	15,7	15,6	35,4
K. Sahora и соавт. [3]	33	Проспективное	GEMOX	24,2	18,2	57,6	39,4	10	22
X. Li и соавт. [4]	41	Проспективное	mFOLFIRINOX	22,9	43	34	34	19,3	27,7
P. Hammel и соавт. [5]	442	Проспективное	Гемцитабин ± эрлотиниб	79,2	16,8	4	4	Нет данных	30,9
J. Vogel и соавт. [6]	132	Проспективное	mFOLFIRINOX или гемцитабин	36	37	27	22	Нет данных	34
S. Stein и соавт. [7]	31	Проспективное	mFOLFIRINOX	0	58,1	41,9	41,9	Нет данных	Нет данных
M. Blazer и соавт. [8]	25	Ретроспективное	mFOLFIRINOX	36	28	64	44	18	Недостаточно
A. Barenboim и соавт. [9]	30	Проспективное	mFOLFIRINOX	63	26,7	10,3	10,3	13,7	34,3

Таблица 2. Результаты применения НАХТ при ПРРПЖ
Table 2. The results of NACT application in borderline resectable pancreatic cancer

Исследование	Абс.	Дизайн исследования	ХТ	Прогрессирование на фоне НАХТ, %	Местно-распространенная опухоль при повторном обследовании	Взяты на операцию, %	Оперированы, %	Медиана БРВ, мес	Медиана ОВ, мес
C. Yoo и соавт. [14]	18	Проспективное	FOLFIRINOX	33,3	Нет данных	67,7	67,7	16	21,2
A. Javed и соавт. [15]	151	Ретроспективное	Нет данных	36,4	0	63,6	63,6	13,4	28,8
A. Barenboim и соавт. [9]	23	Проспективное	FOLFIRINOX	13	0	87	87	Нет данных	27,9
E. O'Reilly и соавт. [16]	38	Проспективное	GEMOX	21,1	0	88,9	88,9	22	30,6

значение придается локальным методам, в частности ЛТ, а также сравнительно новому методу так называемой необратимой электропорации [10]. В ретроспективном анализе 101 больного МРРПЖ после 3 мес ХТ FOLFIRINOX у 23% больных отмечено прогрессирование, 15% больных выполнено хирургическое лечение. Далее 63 больным проведена химиолучевая терапия (ХЛТ) и дополнительно 16% больных также выполнено хирургическое лечение, а у 5% отмечено прогрессирование. Медиана общей выживаемости (ОВ) составила 26 мес с хирургическим вмешательством и 11 мес – без [11]. В другом исследовании L. Marthey и соавт. [12] оценены 77 больных, также получавших ХТ FOLFIRINOX. При первом контроле (после 6 курсов) у 16% больных было зафиксировано прогрессирование болезни. Остальные получили ХЛТ, в результате чего 36% больных были оперированы. Медиана ОВ составила 24,9 мес среди больных с хирургическим вмешательством. В работе X. Li [4] было проведено ретроспективное сравнение группы НАХТ МРРПЖ с начальным хирургическим лечением, и было показано, что медианы времени до прогрессирования и ОВ были значительно меньше – 7,6 и 8,9 мес. В целом не вызывает сомнений необходимость проведения предоперационной химио-(лучевой) терапии в

этой группе больных. Однако большая доля (30–40%) больных, остающихся с местно-распространенными опухолями после проведенного лечения, оставляет место для активных поисков оптимальных решений этой проблемы. В отношении проведения предоперационной ХЛТ существенными недостатками представляются длительный (до 2,5–3 мес) период без адекватного системного лечения, а также трудности последующего хирургического вмешательства в связи с развивающимся постлучевым фиброзом.

ПРРПЖ

ПРРПЖ – достаточно трудная ситуация для адекватного стадирования (зависит исключительно от уровня специалиста лучевой диагностики) и выбора оптимальной тактики лечения. Оценить степень вовлечения сосудистых структур – непростая задача даже для высокопоточных центров. Тем не менее в настоящее время, с учетом накопленных данных, предпочтение отдается проведению предоперационного лечения. В метаанализе, опубликованном в 2018 г. [13], медиана ОВ пациентов, лечение которых было начато с операции, оценивалась в 14,8 мес. Результаты проведения НАХТ рассмотрены в табл. 2.

Таблица 3. Сопоставление результатов АХТ и НАХТ при РРПЖ
Table 3. The comparison of the results of adjuvant chemotherapy and NACT in resectable pancreatic cancer

Исследование	Абс.	Тип ХТ	Препараты	Оперированы, %	R0, %	БРВ, мес	ОВ, мес
ESPAC-4 [21]	364	АХТ	Гемцитабин + капецитабин	Неприменимо	39,3	13,9	28
	366		Гемцитабин	Неприменимо	40,2	13,1	25,5
PRODIGE 24/CCTG PA.6 [22]	247	АХТ	FOLFIRINOX	Неприменимо	58,9	21,6	54,4
	246		Гемцитабин	Неприменимо	54,3	12,8	35,0
SWOG S1505 [19]	55	НАХТ	FOLFIRINOX	73	85	10,9	22,4
	47		Наб-паклитаксел + гемцитабин	70	85	14,2	23,6
S. Heinrich и соавт. [20]	28	НАХТ	Цисплатин + гемцитабин	93	80	9,2	26,5

В целом можно отметить, что на фоне НАХТ прогрессирование имеют меньшая часть больных по сравнению с больными с МРРПЖ. Также и уровень резектабельности у этих больных ожидаемо выше.

Результаты проведения предоперационной ХТ с последующей ЛТ наилучшим образом раскрыты в двух недавно опубликованных рандомизированных исследованиях.

В исследовании PREOPANC [17] включены больные с ПРРПЖ и РРПЖ, которые были рандомизированы на предоперационную ХЛТ (3 курса гемцитабина до и после ЛТ и ЛТ на фоне гемцитабина) или на хирургическое лечение с последующим проведением 6 курсов адъювантной ХТ (АХТ) гемцитабином. Всего были включены 248 больных (с погранично резектабельной опухолью, 45 и 47% соответственно), из них 120 были рандомизированы на предоперационное лечение и 128 – на хирургическое. В результате начато предоперационное лечение у 75,1% больных, хирургическое выполнено у 95,3%. В группе предоперационного лечения операция была выполнена у 60% больных. В группе хирургического лечения АХТ получили 53,6%. При оценке результатов медиана выживаемости для всех пациентов составила 16,0 мес vs 14,3 мес соответственно ($p=0,096$). Медиана безрецидивной выживаемости (БРВ) – 8,1 мес vs 7,7 мес ($p=0,032$). В группе с операбельным раком медиана ОВ составила 14,6 мес vs 15,6 мес ($p=0,83$), БРВ – 9,2 мес vs 9,3 мес ($p=0,52$). В группе погранично резектабельного рака медиана ОВ составила 17,5 мес vs 13,2 мес ($p=0,029$), БРВ – 6,3 мес vs 6,2 мес соответственно. В другом исследовании ESPAC-5F [18] 90 больных с ПРРПЖ рандомизированы на 4 ветви: хирургическое лечение ($n=32$), НАХТ GEMCAP или FOLFIRINOX ($n=40$), предоперационная ЛТ ($n=16$). Хирургическое лечение было проведено в 66, 55 и в 50% случаев. В остальных случаях было зафиксировано прогрессирование или местная распространенность, не позволявшая выполнить хирургическое лечение. В результате 1-летняя ОВ составила 42% в группе хирургического лечения и 79, 84, 64% – в группах с предоперационным лечением ($p=0,002$). Оценивая оба проведенных исследования, трудно оценить вклад предоперационной ЛТ. Тем не менее очевидно, что предоперационная ХТ давала преимущества в ОВ и БРВ по сравнению с начальным хирургическим лечением у больных ПРРПЖ, чего нельзя сказать об изначально резектабельных случаях.

РРПЖ

Показания для НАХТ при РРПЖ – наиболее дискуссионная тема. В целом, обсуждая показания к ее проведению, во главу угла чаще всего ставится частота R0-резекций по сравнению с первичным хирургическим лечением.

Рандомизированных исследований по НАХТ в области ПРРПЖ найти не удалось. Тем не менее представляется важным сравнить результаты исследований АХТ и исследования SWOG S1505 [19] и S. Heinrich и соавт. (табл. 3) [20].

Из сопоставления исследований видно, что, несмотря на увеличение частоты R0-резекций после НАХТ, значимого увеличения БРВ и ОВ не происходит. Также обращает на себя внимание, что около 1/3 больных с рентгенологически резектабельным раком хирургическое вмешательство выполнено не было (SWOG S1505 [19]).

Прогностическое значение СА 19-9

Ретроспективные оценки предоперационного уровня СА 19-9, связь его уровня с возможностью выполнения R0-ре-

Таблица 4. Характеристика больных
Table 4. The characteristics of patients

Характеристика (n=85)	Результат
Пол (м/ж)	33/52
Возраст, лет	64 (31–83)
Распространенность опухоли • местно-распространенные • погранично резектабельные • резектабельные	37 (43,5%) 15 (17,6%) 33 (38,9%)
СА 19-9 > 100 Ед/мл • местно-распространенные • погранично резектабельные • резектабельные	21 (56,6%) 9 (60%) 26 (78,8%)
ХТ • GEMOX • FOLFIRINOX	35 (41,2%) 50 (58,8%)
ЛТ	19 (22,3%)

секций, вероятности N+ стадии и влияния на отдаленные результаты рассмотрены в нескольких работах.

С. Ferrone и соавт. [23] при оценке 176 больных показали, что уровень СА 19-9 был достоверно ниже у N0 больных, чем у больных с N1 (9 Ед/мл против 164 Ед/мл), при T1/T2 против T3 стадии (41 Ед/мл против 162 Ед/мл). В работе Y. Kim и соавт. [24] показано, что уровень СА 19-9 в 93 Ед/мл и выше предсказывали с вероятностью 90,6% выполнение R1/2-резекции у операбельных больных РПЖ. Сходные результаты получены в метаанализе U. Ballehaninna и соавт. [25]. У операбельных больных уровень СА 19-9 < 100 Ед/мл позволял значительно чаще выполнить хирургическое лечение, чем при более высоком уровне.

Возможность выполнения R0-резекции при рассмотрении опухоли как операбельной оценена в 15% при уровне СА 19-9 > 1000 Ме/мл [26]. Эти результаты подтверждаются и другими исследованиями [27, 28]. В оценке значения СА 19-9 у 111 145 больных РПЖ (National Cancer Data Base с 2010 по 2012 г.), проведенном J. Bergquist и соавт. [29], уровень маркера был изучен у 28 074 больных. У больных ранним (I–II стадии) РПЖ СА 19-9 был повышен (>37 Ед/мл) в 66,1% случаев. При сходных демографических и периперационных характеристиках показано значимое снижение выживаемости (1-летняя 56% vs 68%, 2-летняя – 30% vs 42%, 3-летняя – 15% vs 25%, все $p<0,001$) у больных с повышенным уровнем маркера. Тем не менее в группе больных, которым проводилась НАХТ, это негативное влияние нивелировалось. Авторы делают вывод о том, что больные с повышенным уровнем СА 19-9 могут рассматриваться как пациенты с «биологически» погранично резектабельным раком и, соответственно, нуждаться в проведении НАХТ.

Материалы и методы

В ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова с 2015 по 2020 г. наблюдали 85 пациентов с МРРПЖ, ПРРПЖ и РРПЖ, которым была назначена НАХТ. У части больных МРРПЖ при сохранении при первом контроле местной распространенности проводилась ЛТ. Критерием проведения НАХТ при формально резектабельном РПЖ являлся уровень СА 19-9 > 100 Ед/мл или большой размер опухоли. Выбор режима ХТ не обязательно зависел от распространенности опухоли, а также обуславливался состоянием больного и другими факторами (отдален-

Таблица 5. Данные о больных, которым была выполнена операция
Table 5. Data of patients who underwent surgery

	Локализация опухоли	Предоперационная ХТ (число курсов)	Предоперационная ЛТ	АХТ	СА 19-9	СА 19-9 перед операцией	Объем операции	R (чистота хирургического края)	V (периваскулярная инвазия)	L (перилмфатическая инвазия)	Pan-In	BRV	OB
1	Головка	FOLFIRINOX (6)	Нет	Нет	7	7	ПДР	1	1	1	1	5,7	8,8
2	Головка	FOLFIRINOX (8)	Да	Да	78	153	ПДР	1	0	1	1	22,5	34,4
3	Головка	GEMOX (3)	Нет	Нет	41	128	ПЭ	0	1	1	1	8,0	14,9
4	Тело	FOLFIRINOX (6)	Нет	Да	517	44	ПЭ	1	0	1	1	8,7	8,7
5	Головка	FOLFIRINOX (6)	Да	Нет	1449	62	ПЭ	1	0	0	1	7,6	7,6

Примечание. Одна больная (№5) умерла в раннем послеоперационном периоде от ТЭЛА.

Таблица 6. Данные о больных ПРПЖ, которым была выполнена операция
Table 6. Data of patients with BRPC who underwent surgery

	Локализация опухоли	Предоперационная ХТ (число курсов)	Предоперационная ЛТ	АХТ	СА 19-9	СА 19-9 перед операцией	Объем операции	R (чистота хирургического края)	V (периваскулярная инвазия)	L (перилмфатическая инвазия)	Pan-In	BRV	OB
1	Головка	GEMOX (4)	Нет	Гемцитабин	76	29	ПДР	0	1	1	1	5,7	6,4
2	Головка	GEMOX (3)	Да	п/о л/т	1231	71	ПДР	1	0	1	1	5,3	13,1
3	Головка	FOLFIRINOX (4)	Нет	нет	833	128	ПДР	pCR	pCR	pCR	pCR	2,6	2,6
4	Головка	FOLFIRINOX (6)	Нет	GEMCAP	2,5	2,5	ПДР	0	0	1	1	9,7	9,7
5	Головка	FOLFIRINOX (4)	Нет	нет	111	62	ПДР	1	0	1	1	2,1+	2,1+
6	Головка	GEMOX (4)	Нет	Гемцитабин	56,8	50	ПДР	0	0	0	1	3,2+	9,3+
7	Головка	GEMOX (6)	Нет	GEMCAP	647	264	ПЭ	0	1	1	1	3,0+	4,2+

Примечание. Пациенты №3 и №4 умерли не от прогрессирования заболевания (ТЭЛА и пневмония); Pan-In – степень интраэпителиальной неоплазии.

ность проживания, социальная адаптированность и т.п.). Характеристика больных представлена в табл. 4.

При рассмотрении результатов применения НАХТ по группам были получены следующие результаты.

Результаты и обсуждение

Всего за период наблюдения обратились 37 больных с вовлечением верхней брыжеечной артерии и/или чревного ствола и печеночной артерии. Больным была назначена НАХТ, проводившаяся в среднем 2,8 мес (от 0,5 до 19 мес). Использовались режимы GEMOX (n=15) и FOLFIRINOX (n=22).

При оценке результатов после одного контрольного обследования через 2,5 мес установлено: 2 больных умерли во время проведения НАХТ (1 – токсичность, 1 – тромбоэмболия легочной артерии – ТЭЛА); прогрессирование – 14 (37,8%) больных; остались неоперабельными 16 (43,2%) больных, из которых 9 проведена ЛТ, 3 – смена ХТ на GEMOX.

Удаление первичной опухоли выполнено у 5 (13,9%) больных. Данные о больных, которым была выполнена операция, представлены в табл. 5.

Повышенный уровень СА 19-9 у 29 больных с прогрессированием или с сохранявшейся местной распространенностью отмечался у 58,7%, в пределах нормы – у 24,1%, неизвестен – у 17,2%. При прогрессировании у всех больных отмечен значительный рост СА 19-9.

При сохранявшейся местной распространенности у 3 из 11 больных отмечен рост СА 19-9, у остальных – снижение (в среднем в 3 раза); медиана ОБ составила 14,2 мес (доверительный интервал 4,3–24,1 мес). Можно отметить, что возможность выполнения операции чаще отмечалась после НАХТ в режиме FOLFIRINOX и не сопровождалась частичным или полным эффектом при КТ.

Результаты применения НАХТ при ПРПЖ

С погранично резектабельными опухолями поджелудочной железы наблюдали 15 больных. НАХТ проводилась теми же режимами – GEMOX (n=7) и FOLFIRINOX (n=8) – в течение 2,5 мес.

При оценке результатов после одного контрольного обследования через 2,5 мес установлено: 1 (7,7%) больная умерла (причина неизвестна) на фоне ХТ GEMOX; прогрессирование отмечено у 6 (40%) больных (после FOLFIRINOX – 4, GEMOX – 2); у 1 (7,7%) больного хирургическое лечение не выполнено вследствие выраженных сопутствующих заболеваний.

Хирургическое лечение проведено 7 (46,7%) больным.

Данные о больных, которым была выполнена операция, представлены в табл. 6.

Результаты применения НАХТ при РРПЖ

НАХТ при РРПЖ назначена 33 больным. Основным критерием назначения НАХТ при формально операбельном РПЖ были высокий уровень СА 19-9 > 100 МЕ/мл (n=26, 75%) и большой размер первичной опухоли (n=7, 25%). Все больные получали те же режимы в течение 3,3 мес до первого контроля. При оценке результатов были получены следующие результаты: 1 (3%) больной умер на фоне лечения (токсичность); 3 (9,3%) больных не оперированы в связи с отказом от хирургического лечения; 7 (21,9%) больных не оперированы в связи с прогрессированием (4 – рост первичной опухоли, 3 – развитие отдаленных метастазов). Хирургическое лечение выполнено 22 (66,7%) больным в объеме панкреато-дуоденальной резекции (ПДР) у 17 больных, дистальной резекции – 3, панкреатэктомии (ПЭ) – 2. При этом отмечена полная морфологическая ремиссия у 2 (9%) больных, R0-резекция – у 19 (86%), R1 – у 1 (4,5%) больного. Медиана выживаемости оперированных больных составила 20,2 мес (доверительный интервал 13,2–27,2 мес). При этом у больных, имевших про-

грессирование на фоне НАХТ (FOLFIRINOX – 4, GEMOX – 3), уровень СА 19-9 перед началом ХТ был >1000 Ед/мл у 42,7%, от 100 до 1000 Ед/мл – у 28,6%, у остальных в пределах нормы (среднее 849 Ед/мл). У больных, которым была выполнена операция после НАХТ (FOLFIRINOX – 14, GEMOX – 8), СА 19-9 >1000 Ед/мл – у 28,6%, от 100 до 1000 Ед/мл – 52,4% (среднее 702 Ед/мл), у остальных 4 (19%) больных – в пределах нормы (среднее 633 Ед/мл). Таким образом, по представленным данным, до 20% больных формально операбельным РПЖ прогрессируют на фоне НАХТ, и вероятность прогрессирования не зависит от использованного режима. В то же время, на наш взгляд, начальный уровень СА 19-9 имеет значение для определения тактики лечения этих больных (однако граница уровня остается неясной). Несмотря на многочисленные публикации собственных результатов, метаанализов и редких законченных рандомизированных проспективных исследований, роль НАХТ до сих пор дискутируется. Однако системный характер заболевания определил явную тенденцию в выборе НАХТ в качестве приоритета в лечении РПЖ. Это отчетливо прослеживается во многих отечественных и зарубежных рекомендациях (Российское общество клинической онкологии – RUSSCO, National Comprehensive Cancer Network – NCCN). При МРРПЖ и ПРРПЖ первичное выполнение оперативного вмешательства не обсуждается в пользу периперационной ХТ.

Основные вопросы, на которые, на наш взгляд, так и не получено однозначных ответов: влияет ли НАХТ на БРВ и ОВ у больных РПЖ, и если да, то через какие механизмы, а также только ли клиническая стадия заболевания становится поводом для назначения НАХТ? Бесспорно, публикации последних 10–15 лет, посвященные НАХТ при РПЖ, в основном касались местно-распространенной и погранично резектабельной форм, оперативное лечение которых на первом этапе либо сопряжено со значительными техническими трудностями, либо невозможно без артериальных реконструкций, что итак ухудшает ОВ. Таким образом, в настоящее время мы имеем значительный мировой опыт в данном вопросе, однако большинство исследований нерандомизированные и ретроспективные, и даже несмотря на это, полученные данные однозначно свидетельствуют о пользе НАХТ, по крайней мере в одном аспекте. Здесь, конечно, речь идет о таком явлении, как «селекция» пациентов с биологически более агрессивными опухолями. По данным исследований, перечисленных в табл. 1, 2, от 30 до 40%, а в некоторых случаях 60–80% пациентов прогрессировали по основному заболеванию за время проведения НАХТ. Мы также смогли в этом убедиться, получив более 30% прогрессирования на собственном опыте. На наш взгляд, этот печальный факт позволил активным хирургам иметь объективное оправдание своему бездействию в пользу лекарственных и лучевых методов лечения. Более того, хирурги частично избавились от чувства разочарования результатами своих титанических усилий у, как, к сожалению, выяснилось, изначально прогностически неблагоприятных пациентов. Таким образом, нет сомнений в том, что факт «селекции» больных РПЖ можно считать приоритетным в выборе НАХТ.

Еще одним весомым аргументом в пользу периперационной ХТ является высокая частота R1/R2-резекций у пациентов с МРРПЖ и ПРРПЖ. По данным S. Yamada и соавт. (2017 г.), из 375 пациентов с метастатическим РПЖ 137 (36,5%) расценены как резектабельные на дооперационном этапе, и даже им удалось выполнить R0-резекцию только в 77% случаев. В отличие от этого 142 пациентом с погранично резектабельными и местно-распространенными опухолями частота выполнения R0-резекций была существенно ниже: при вовлечении воротной вены – 70%, общей печеночной артерии – 48%, верхней брыжеечной артерии – 37% [30]. В 2011 г. J. Laurence и соавт. опубликовали результаты метаанализа, включавшего 2184 пациента с РРПЖ и нерезектабельным РПЖ, который продемонстрировал существенное уменьшение частоты положительных краев резекции при проведении предоперационной ХЛТ. Это, в свою очередь, отразилось на показателе выживаемости [31]. Таким образом, после «селекции» спрессиовавшихся пациентов, 60–70% остаются в рамках прежней клинической стадии, или, крайне редко, отмечается уменьшение размеров опухоли. Во всех этих случаях, опираясь на публикации и метаанализы, а также на данные голландско-

го рандомизированного исследования PREOPANC (хирургия + ХТ в сравнении с предоперационной ХЛТ + хирургия), после НАХТ целесообразно назначение ЛТ [17]. Это повышает шансы на получение чистого края резекции, что улучшает прогноз. Следует отметить, что достоверной разницы в БРВ и ОВ получено не было, но тенденция к улучшению в группе предоперационной ХЛТ прослеживается. Возможно, требуется больше проспективных рандомизированных исследований.

Еще одним камнем преткновения плохого прогноза при РПЖ является уровень карбогидратного антигена (СА 19-9). Имеющиеся публикации на эту тему так и не внесли определенности его роли в выборе тактики лечения. Нет единого мнения относительно «тревожного» уровня СА 19-9. Одни авторы указывают на 1000, другие – на 500. Есть даже публикации о необходимости предоперационной ХТ при СА 19-9 >100. Мы в своей практике ориентировались на показатель 100 и более, что и явилось поводом для назначения НАХТ даже в случае изначально резектабельной опухоли. И даже среди изначально операбельных пациентов на фоне НАХТ нами констатированы случаи прогрессии у более 20% больных, при этом средний уровень СА 19-9 среди прогрессиовавших пациентов составил чуть более 800 МЕ/мл. Необходимо отметить, что в группе стабилизации или некоторого уменьшения размера опухоли наблюдалась тенденция к динамическому снижению уровня СА 19-9 на фоне НАХТ. Также высокий СА 19-9 коррелировал с плохим прогнозом у оперированных пациентов. Однако до сих пор ни в одном имеющемся руководстве (NCCN, RUSSCO, японские клинические рекомендации) по лечению РПЖ нет рекомендаций относительно определенного прогностически значимого уровня СА 19-9. В США опубликовано два исследования, основанных на данных Национального ракового регистра, в которых показано значимое снижение выживаемости у больных с высоким (больше нормы) уровнем СА 19-9 у больных I–III стадиями. Такие больные являются кандидатами на периперационную ХТ [29, 32]. Мы также считаем, что уровень СА 19-9 может быть самостоятельным фактором плохого прогноза и должен учитываться при принятии решения о проведении периперационной ХТ. Все еще нет данных о критическом уровне СА 19-9, однако снижение его в процессе НАХТ у больных РПЖ, по нашим данным, позволяет рассчитывать на лучшую БРВ и ОВ.

И последней, но очень важной, по нашему мнению, для обсуждения проблемой, касающейся хирургического лечения больных МРРПЖ и ПРРПЖ, является повторный отбор пациентов на радикальное лечение.

Если в случае прогрессирования онкологического процесса на фоне периперационной ХТ происходит, будем так говорить, естественный отбор пациентов, которые не могут быть оперированы, то, судя по проценту выполнения радикальных вмешательств, описываемых разными авторами, не все пациенты даже без прогрессирования радикально оперируются.

Так, в работе M. Khushman и соавт. (2015 г.) [2] из 51 пациента с МРРПЖ прогрессирование заболевания на фоне проведения НАХТ FOLFIRINOX отмечено лишь в 4% случаев, однако радикально оперированы только 15,7%. Авторы получили очень хорошие результаты ОВ (более 35 мес), которые, на наш взгляд, можно объяснить отбором наиболее благоприятных пациентов для радикального оперативного лечения. Многие работы, анализирующие результаты НАХТ у больных МРРПЖ, в которых показана хорошая ОВ, свидетельствуют об отборе больных на радикальное хирургическое лечение, несмотря на отсутствие признаков прогрессирования онкопроцесса. Процент пациентов с отсутствием прогрессирования заболевания после НАХТ по разным причинам значительно превышал процент оперированных, что, скорее всего, позволило повысить ОВ, которая составила более 30 мес. Напротив, все больные с погранично резектабельными опухолями, не имевшие признаки прогрессирования после НАХТ, оперированы в полном объеме со схожей ОВ.

Заключение

Рассматривая собственные результаты, можно отметить, что в самой сложной группе больных (местно-распространенный рак), даже несмотря на то, что 14% больных после достаточного объема НАХТ удалось выполнить удаление первич-

ной опухоли, отдаленные результаты остаются неудовлетворительными. Более того, даже добавление предоперационной ЛТ не позволяет значимо увеличить резектабельность (из 14 больных, которым была выполнена предоперационная ЛТ, хирургическое лечение удалось выполнить только двум больным). Среди больных, при первом контроле оставшихся с местно-распространенной опухолью, ЛТ не была проведена 6 больным (4 не провели по общему состоянию, 2 – из-за холангита, обусловленного обтурацией стентов). Таким образом, в этой группе больных мы предполагаем проведение ХТ, ХЛТ, и только у очень небольшой части – хирургическое лечение (зависит от динамики первичной опухоли, маркеров, динамики общего состояния, массы тела и т.п.). Обсуждать собственные отдаленные результаты при РРПЖ затруднительно, так как у 1/2 больных слишком малое время наблюдения для того, чтобы делать определенные выводы. В то же время можно отметить, что при отсутствии прогрессирования при первом контроле хирургическое лечение было выполнено всем больным, при этом R0-резекция была у 5 из 7 больных.

В этой группе больных мы продолжим проведение НАХТ, у малой группы с добавлением ЛТ. При РРПЖ результаты ОБ можно считать приемлемыми (опираясь на результаты исследования PREOPANC), однако стоит отметить, что 1/3 больных по разным причинам хирургического лечения не получили. У этих больных мы планируем продолжить назначение НАХТ больным с высоким уровнем СА 19-9 (более 100 Ед/мл) или большим размером опухоли. В целом показано, что только 40% больных было выполнено хирургическое удаление первичной опухоли. Однако основными вопросами остаются необходимость хирургического лечения при МРРПЖ и необходимость проведения НАХТ при резектабельном раке. Для утверждения о негативном влиянии на прогноз высокого уровня СА 19-9 пока нет убедительных данных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

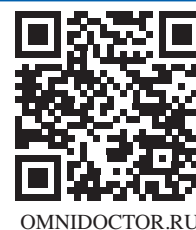
Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Литература/References

- Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2012;62(1):10-29.
- Khusman M, Dempsey N, Maldonado JC, et al. Full dose neoadjuvant FOLFIRINOX is associated with prolonged survival in patients with locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *Pancreatology.* 2015;15(6):667-73. DOI:10.1016/j.pan.2015.08.010
- Sahora K, Kuehner I, Eisenhut A, et al. NeoGemOx: Gemcitabine and oxaliplatin as neoadjuvant treatment for locally advanced, nonmetastasized pancreatic cancer. *Surgery.* 2011;149(3):311-20. DOI:10.1016/j.surg.2010.07.048
- Li X, Guo Ch, Li Q, et al. Association of Modified-FOLFIRINOX-Regimen-Based Neoadjuvant Therapy with Outcomes of Locally Advanced Pancreatic Cancer in Chinese Population. *Oncologist.* 2019;24(3):301-e93. DOI:10.1634/theoncologist.2018-0696
- Hammel P, Huguet F, van Laethem J-L, et al. Effect of Chemoradiotherapy vs Chemotherapy on Survival in Patients With Locally Advanced Pancreatic Cancer Controlled After 4 Months of Gemcitabine With or Without Erlotinib. The LAP07 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016;315(17):1844-53. DOI:10.1001/jama.2016.4324
- Vogel JA, Rombouts SJ, de Rooij T, et al. Induction Chemotherapy Followed by Resection or Irreversible Electroporation in Locally Advanced Pancreatic Cancer (IMPALA): A Prospective Cohort Study. *Ann Surg Oncol.* 2017;24(9):2734-43. DOI:10.1245/s10434-017-5900-9
- Stein SM, James ES, Deng Y, et al. Final analysis of a phase II study of modified FOLFIRINOX in locally advanced and metastatic pancreatic cancer. *Br J Cancer.* 2016;114(7):737-43. DOI:10.1038/bjc.2016.45
- Blazer M, Wu C, Goldberg RM, et al. Neoadjuvant Modified (m) FOLFIRINOX for Locally Advanced Unresectable (LAPC) and Borderline Resectable (BRPC) Adenocarcinoma of the Pancreas. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(4):1153-9. DOI:10.1245/s10434-014-4225-1
- Barenboim A, Lahat G, Geva R, et al. Neoadjuvant FOLFIRINOX for locally advanced and borderline resectable pancreatic cancer: An intention to treat analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2018;44(10):1619-23. DOI:10.1016/j.ejso.2018.07.057
- Chan G, Pua U. Irreversible Electroporation of the Pancreas. *Semin Intervent Radiol.* 2019;36(3):213-20. DOI:10.1055/s-0039-1693980
- Sadot E, Doussot A, O'Reilly EM, et al. FOLFIRINOX Induction Therapy for Stage 3 Pancreatic Adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(11):3512-21. DOI:10.1245/s10434-015-4647-4
- Marthey L, Sa-Cunha A, Blanc JF, et al. FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic adenocarcinoma: results of an AGE0 multicenter prospective observational cohort. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(1):295-301. DOI:10.1245/s10434-014-3898-9
- Versteijne E, Vogel JA, Besselink MG, et al. Meta-analysis comparing upfront surgery with neoadjuvant treatment in patients with resectable or borderline resectable pancreatic cancer. *Br J Surg.* 2018;105:946-58. DOI:10.1002/bjs.10870
- Yoo C, Kang J, Kim K-P, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant FOLFIRINOX for borderline resectable pancreatic adenocarcinoma: improved efficacy compared with gemcitabine-based regimen. *Oncotarget.* 2017;8(28):46337-47. DOI:10.18632/oncotarget.17940
- Javed AA, Wright MJ, Siddique A, et al. Outcome of Patients with Borderline Resectable Pancreatic Cancer in the Contemporary Era of Neoadjuvant Chemotherapy. *J Gastrointest Surg.* 2019;23(1):112-21. DOI:10.1007/s11605-018-3966-8
- O'Reilly EM, Perelshteyn A, Jarnagin WR, et al. A Single-Arm, Non-Randomized Phase II Trial of Neoadjuvant Gemcitabine and Oxaliplatin in patients with Resectable Pancreas Adenocarcinoma. *Ann Surg.* 2014;260(1):142-8. DOI:10.1097/SLA.0000000000000251
- Versteijne E, Suker M, Groothuis K, et al. Preoperative Chemoradiotherapy Versus Immediate Surgery for Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Results of the Dutch Randomized Phase III PREOPANC Trial. *J Clin Oncol.* 2020;38(16):1763-73.
- Ghaneh P, Palmer DH, Cicconi S, et al. ESPAC-5F: Four-arm, prospective, multicenter, international randomized phase II trial of immediate surgery compared with neoadjuvant gemcitabine plus capecitabine (GEMCAP) or FOLFIRINOX or chemoradiotherapy (CRT) in patients with borderline resectable pancreatic cancer. *J Clin Oncol.* 2020;38(15;suppl;abstr 4505). DOI:10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4505
- Sohal D, Duong MT, Ahmad SA, et al. SWOG S1505: Results of perioperative chemotherapy (peri-op Ctx) with mfolirinox versus gemcitabine/nab-paclitaxel (Gem/nabP) for resectable pancreatic ductal adenocarcinoma (PDA). *J Clin Oncol.* 2020;38(15;suppl;abstr 4504). DOI:10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4504
- Heinrich S, Pestalozzi BC, Schäfer M, et al. Prospective phase II trial of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and cisplatin for resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *J Clin Oncol.* 2008;26(15):2526-31. DOI:10.1200/JCO.2007.15.5556
- Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;389:1011-24. DOI:10.1016/S0140-6736(16)32409-6
- Conroy T, Hammel P, Hebbar M, et al. Unicancer GI PRODIGE 24/CCG PA.6 trial: A multicenter international randomized phase III trial of adjuvant mFOLFIRINOX versus gemcitabine (gem) in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinomas. *J Clin Oncol.* 2018;36(Suppl;abstr LBA4001). DOI:10.1200/JCO.2018.36.18_suppl.LBA4001
- Ferrone CR, Finkelstein DM, Thayer SP, et al. Perioperative CA19-9 levels can predict stage and survival in patients with resectable pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol.* 2006;24(18):2897-902.
- Kim YC, Kim HJ, Park JH, et al. Can preoperative CA19-9 and CEA levels predict the resectability of patients with pancreatic adenocarcinoma? *J Gastroenterol Hepatol.* 2009;24(12):1869-75.
- Ballehaninna UK, Chamberlain RS. The clinical utility of serum CA 19-9 in the diagnosis, prognosis and management of pancreatic adenocarcinoma: An evidence based appraisal. *J Gastrointest Oncol.* 2012;3(2):105-19.
- Hartwig W, Strobel O, Hinz U, et al. CA19-9 in potentially resectable pancreatic cancer: perspective to adjust surgical and perioperative therapy. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(7):2188-96.
- Piagnerelli R, Marrelli D, Roviello G, et al. Clinical value and impact on prognosis of peri-operative CA 19-9 serum levels in stage I and II adenocarcinoma of the pancreas. *Tumour Biol.* 2016;37(2):1959-66.
- Yamamoto Y, Ikoma H, Morimura R, et al. Optimal duration of the early and late recurrence of pancreatic cancer after pancreatectomy based on the difference in the prognosis. *Pancreatology.* 2014;14(6):524-9.
- Bergquist JR, Puig CA, Shubert CHR, et al. Carbohydrate Antigen 19-9 Elevation in Anatomically Resectable, Early Stage Pancreatic Cancer Is Independently Associated with Decreased Overall Survival and an Indication for Neoadjuvant Therapy: A National Cancer Database Study. *J Am Coll Surg.* 2016;223(1):52-65. DOI:10.1016/j.jamcollsurg.2016.02.009
- Yamada S, Fujii T, Sugimoto H, et al. Aggressive surgery for borderline resectable pancreatic cancer: Evaluation of National Comprehensive Cancer Network guidelines. *Pancreas.* 2013;42:1004-10.
- Laurence JM, Tran PD, Morarji K, et al. A systematic review and meta-analysis of survival and surgical outcomes following neoadjuvant chemoradiotherapy for pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg.* 2011;15(11):2059-69.
- Mirkin KA, Hollenbeak CS, Wong JJ. Prognostic impact of carbohydrate antigen 19-9 level at diagnosis in resected stage I-III pancreatic adenocarcinoma: a U.S. population study. *Gastrointest Oncol.* 2017;8(5):778-88. DOI:10.21037/jgo.2017.07.04

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.01.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 12.07.2021



OMNIDOCTOR.RU

Определение опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов у пациентов с раком желудка

Г.Г. Хакимова^{✉1}, Я.А. Божченко², Т.Н. Заботина², А.А. Трякин²

¹Ташкентский педиатрический медицинский институт, Ташкент, Узбекистан;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Рак желудка (РЖ) занимает 6-е место среди онкологических заболеваний (1 033 701 случай; 5,7%) и является 3-й ведущей причиной смерти от рака как у мужчин, так у женщин во всем мире (782 685 смертей, 8,2%). В настоящее время терапия РЖ представляет собой комплексное лечение с применением хирургического лечения, адъювантной химиотерапии, таргетных агентов и иммунотерапии ингибиторами контрольных точек. Несмотря на то, что за последние годы наше понимание РЖ значительно увеличилось, прогноз все еще остается неблагоприятным. Кроме того, очень часто у больных РЖ с одинаковой стадией по Международной классификации стадий злокачественных новообразований TNM регистрируется различная общая выживаемость. Поэтому, чтобы улучшить показатели выживаемости, необходимо понимать механизмы прогрессирования заболевания и найти новые эффективные прогностические факторы. Помимо многих существующих прогностических факторов, таких как клинко-морфологические характеристики (тип опухоли по Lauren, степень дифференцировки), биомаркеры, дефицит системы репарации неспаренных оснований (dMMR), в последнее время также выявлена положительная корреляция между степенью инфильтрации опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (TILs), в особенности с пространственным расположением клеточных типов (интратуморальных или стромальных клеток), и показателями выживаемости пациентов со злокачественными новообразованиями. Более того, TILs признаны более значимым предиктивным фактором показателей выживаемости больных, нежели классификация TNM. В то же время прогностическая роль TILs при РЖ все еще четко не определена. Таким образом, понимание степени инфильтрации TILs в зависимости от их пространственного расположения позволило бы определить их прогностическую значимость, а также определить направление генерации иммунных реакций у больных РЖ на тканевом уровне в зависимости от риска и вероятности прогрессирования.

Цель. Изучить прогностическую значимость интратуморальных и стромальных CD4+TILs, CD8+TILs и их соотношения CD4+/CD8+TILs у больных с аденокарциномой желудка.

Материалы и методы. С 2017 по 2018 г. в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» 45 ранее не леченных больных аденокарциномой желудка (25 – с I–III стадиями, 20 – с IV стадией) получили хирургическое/комбинированное лечение или самостоятельную химиотерапию соответственно. Забор гистологического материала осуществлялся перед началом лечения. Исследовались интратуморальные (iTILs) и стромальные (sTILs) значения CD4+TILs, CD8+TILs, соотношения CD4+/CD8+TILs и их прогностическая значимость в отношении общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования (ВБП).

Результаты. За время наблюдения (16,4±6,2 мес) CD4+/CD8+TILs явились факторами неблагоприятного прогноза для ВБП у больных 1-й группы ($p=0,035$; отношение рисков – ОР 3,264, доверительный интервал – ДИ 95%). Также выявлены достоверное снижение содержания CD4+TILs, CD8+TILs, CD4+/CD8+TILs и отсутствие CD4+sTILs, CD8+sTILs, CD4+/CD8+sTILs у больных метастатическим РЖ ($p=0,0003$; $p=0,000004$; $p=0,00001$).

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о положительной прогностической значимости CD4+sTILs, CD8+sTILs, CD4+/CD8+sTILs. В то же время увеличение CD4+/CD8+TILs уменьшает ВБП больных ранним и местно-распространенным РЖ.

Ключевые слова: аденокарцинома желудка, лимфоидное микроокружение, опухоль-инфильтрирующие лимфоциты, опухоль, CD4+TILs, CD8+TILs

Для цитирования: Хакимова Г.Г., Божченко Я.А., Заботина Т.Н., Трякин А.А. Определение опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов у пациентов с раком желудка. Современная Онкология. 2021; 23 (2): 307–312. DOI: 10.26442/18151434.2021.2.200328

ORIGINAL ARTICLE

The identification of tumor-infiltrating lymphocytes in patients with stomach cancer

Gulnoz G. Khakimova^{✉1}, Yana A. Bozhchenko², Tatyana N. Zabolina², Alexey A. Tryakin²

¹Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan;

²Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Abstract

Background. Stomach cancer (SC) is the 6th most common neoplasm among cancers (1 033 701 cases; 5.7%) and the 3rd most deadly cancer worldwide for men and women (782 685 deaths, 8.2%). SC therapy is a complex treatment associated with surgery, adjuvant chemotherapy, targeted therapy and immunotherapy with checkpoint inhibitors, nowadays. Despite the fact that the SC understanding has significantly increased within recent years, the prognosis still remains poor. In addition, very often the patients with the same stage of SC according to the international TNM classification of malignant tumors have different overall survival. Therefore, in order to improve survival rates, is necessary to understand the mechanisms of disease progression and to find new effective predictive factors. Besides many SC predictive factors, such as clinical and morphological characteristics (Lauren histolo-

Информация об авторах / Information about the authors

✉Хакимова Гулноз Галибовна – канд. мед. наук, ассистент каф. онкологии, детской онкологии ТашПМИ, врач-онколог отд-ния химиотерапии Ташкентского городского филиала РСНПМЦОиР. E-mail: hgg_doc@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4970-5429

Божченко Яна Анатольевна – канд. мед. наук, патологоанатомическое отд-ние ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

✉Gulnoz G. Khakimova – Cand. Sci. (Med.), Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent City branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology. E-mail: hgg_doc@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4970-5429

Yana A. Bozhchenko – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology

gic type of tumor, degree of differentiation), biomarkers, deficient mismatch repair (dMMR), we have also revealed the positive correlation between the degree of tumor infiltration of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs), especially with the spatial location of cell types (intratumoral or stromal cells), and the survival indicators of the patients with malignant neoplasms, recently. Moreover, TILs are the most significant predictive factors in patient survival rates than the TNM classification. At the same time, TILs predictive role in SC is still not clearly defined. Thus, the understanding of the degree of tumor infiltration of TILs depending on the spatial location would allow to determine the predictive significance, as well as to determine the direction of the immune reactions generating in patients with SC at the tissue level, depending on the risk and probability of progression.

Aim. To study the predictive significance of intratumoral and stromal CD4+TILs, CD8+TILs and CD4+/CD8+TILs in patients with gastric adenocarcinoma.

Materials and methods. From 2017 to 2018, 45 previously untreated patients with gastric adenocarcinoma (25 patients with stages I–III, 20 patients with stage IV) received surgical/combined treatment or independent chemotherapy, respectively, at the Blokhin National Medical Research Center of Oncology. The histological material was carried out before the treatment. Intratumoral (iTILs) and stromal (sTILs) values of CD4+TILs, CD8+TILs, CD4/CD8+TILs and the predictive significance in respect of overall survival and progression-free survival (PFS) were studied.

Results. During the observation period (16.4±6.2 months) CD4+/CD8+iTILs were factors of poor prognosis concerning PFS in patients of the first group ($p=0.035$; odds ratio – OR 3.264, 95% confidence interval – CI). We also identified the statistically significant decrease in CD4+iTILs, CD8+iTILs, CD4+/CD8+iTILs and the absence of CD4+sTILs, CD8+sTILs, CD4+/CD8+sTILs in patients with metastatic SC ($p=0.0003$; $p=0.000004$; $p=0.00001$).

Conclusion. The results show the positive predictive significance of CD4+sTILs, CD8+sTILs, CD4+/CD8+sTILs. At the same time, the increase of CD4+/CD8+iTILs reduces the PFS in patients with early and locally advanced SC.

Keywords: gastric adenocarcinoma, lymphoid microenvironment, tumor-infiltrating lymphocytes, tumor, CD4+TILs, CD8+TILs

For citation: Khakimova GG, Bozhchenko YA, Zabolotina TN, Tryakin AA. The identification of tumor-infiltrating lymphocytes in patients with stomach cancer. Journal of Modern Oncology. 2021; 23 (2): 307–312. DOI: 10.26442/18151434.2021.2.200328

Введение

В структуре онкологических заболеваний Российской Федерации рак желудка (РЖ) устойчиво занимает лидирующие позиции. Несмотря на снижение заболеваемости РЖ за последние 10 лет, около 17 тыс. россиян ежегодно умирают от этой патологии. За год в РФ диагностируется около 22 тыс. новых случаев РЖ, что составляет 4,6% всех злокачественных опухолей [1]. По данным О. Yazici и соавт., 5-летняя общая выживаемость (ОВ) РЖ в мире в 2016 г. по-прежнему составляет не более 20–30% [2]. В то же время примерно в 50% случаев после адъювантного лечения при местно-распространенных опухолях наблюдается местный/системный рецидив, где 5-летняя ОВ достигается только в 10–15% случаев [3]. При метастатическом процессе с применением паллиативной химиотерапии медиана ОВ составляет 8–10 мес [4]. И хотя «золотым стандартом» лечения РЖ являются радикальные операции, дополненные адъювантной и неадъювантной, регионарной и внутривисцеральной химиотерапией, направленной на возможные имплантационные или гематогенные метастазы, результаты все еще довольно скромны. В связи с этим понятно стремление ученых найти ключ к пониманию возможностей регуляции процессов роста и дифференцировки злокачественных клеток [5].

В последнее время возникли попытки исследования биологических свойств опухоли и создания многофакторных систем прогноза РЖ, так как «классические» морфологические критерии прогноза не могут полностью объяснить все разнообразие биологических свойств опухоли и не всегда достаточно правильно предсказывают ее течение [6]. Особый интерес представляет оценка роли иммунной системы в контроле опухолевого роста и, соответственно, в прогнозе заболевания. Для этого необходимо изучение субпопуляций опухоли-инфильтрирующих лимфоцитов (TILs), которые могут являться потенциальными биомаркерами прогноза течения онкологического заболевания и эффективности консервативного лечения.

В 1922 г. W. McCarty [7] предложил рассматривать TILs как проявление противоопухолевой активности иммунной системы. В конце 1990-х гг. в серии работ показано, что инфильтрация опухолей иммунными клетками соответствует прогрессированию опухоли. Позже ряд наблюдений выявил

двойственную роль TILs в микроокружении опухоли. Так, TILs могут не только подавлять рост опухоли, ингибируя ее рост, но и способствовать ее росту путем селекции иммуно-резистентных клонов или посредством создания в микроокружении благоприятных условий [8]. На морфологическом уровне TILs обнаруживаются в паренхиме опухоли. Оценка их субпопуляционного состава может быть проведена иммунологическим и иммуногистохимическим (ИГХ) методами. Наиболее важное значение придается исследованию субпопуляций зрелых Т-клеток (CD3+), Т-киллеров (CD8+) и Т-хелперов (CD4+).

Корреляцию между TILs и клиническим исходом исследовали при различных злокачественных новообразованиях [9], таких как рак толстой кишки [10], молочной железы [11], меланома [12], рак яичников [13], поджелудочной железы [14] и т.д. Однако прогностическое значение TILs при ряде типов опухоли остается спорным. Известно, что высокая плотность CD8+ Т-клеток в строме опухоли ассоциируется с более длительной ОВ, тогда как О. Kawai и соавт. показали, что только увеличение инфильтрации опухолевой ткани стромальными CD8+ Т-клетками коррелирует с увеличением выживаемости больных [15]. J. Gos и соавт. сообщили, что уровень CD8+ Т-клеток (интра- и перитуморальных) имеет прогностическую ценность для пациентов с раком легкого [16]. Эти работы свидетельствуют о том, что в настоящее время стандартные клинические и морфологические факторы прогноза могут быть дополнены оценкой инфильтрации опухоли зрелыми Т-клетками. Следовательно, данное направление исследований представляется весьма актуальным, так как в перспективе может привести к установлению дополнительных факторов прогноза.

Цель исследования – изучить прогностическую значимость Т-хелперов (CD4+TILs), цитотоксических Т-клеток (CD8+TILs) и их соотношения (CD4+/CD8+TILs) ИГХ-методом у больных РЖ. Кроме того, провести анализ TILs в зависимости от расположения иммунных клеток в опухолевой ткани – интра- и перитуморальных (iTILs) и стромальных (sTILs).

Материалы и методы

Нами выполнено проспективное исследование с включением больных аденокарциномой желудка, проходивших лечение

Заболотина Татьяна Николаевна – д-р биол. наук, зав. централизованным клинико-лабораторным отд. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: tat.zabolotina@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7631-5699

Трякин Алексей Александрович – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №2 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Tatyana N. Zabolotina – D. Sci. (Biol.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: tat.zabolotina@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7631-5699

Alexey A. Tryakin – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Рис. 1. ИГХ-анализ степени инфильтрации CD8+ Т-лимфоцитами в лимфоидном инфильтрате РЖ: а – интратуморальная инфильтрация опухоли (×40); б – перитуморальная инфильтрация опухоли (×20).
Fig. 1. Immunohistochemical (IHC) study of the degree of tumor infiltration of CD8+ T-lymphocytes into stomach cancer (SC) lymphoid infiltration: a – intratumoral tumor lymphocyte infiltration (×40); b – peritumoral tumor lymphocyte infiltration (×20).

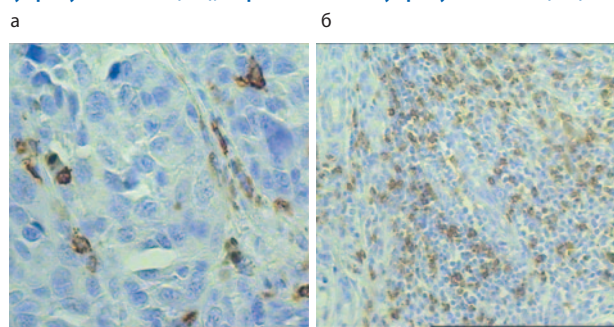


Рис. 2. ИГХ-анализ степени инфильтрации CD4+ Т-лимфоцитами в лимфоидном инфильтрате РЖ: а – интратуморальная инфильтрация опухоли (×20); б – интратуморальная инфильтрация опухоли (×10).
Fig. 2. IHC-analysis of the degree of tumor infiltration of CD4+ T-lymphocytes into SC lymphoid infiltration: a – intratumoral tumor lymphocyte infiltration (×20); b – intratumoral tumor lymphocyte infiltration (×10).

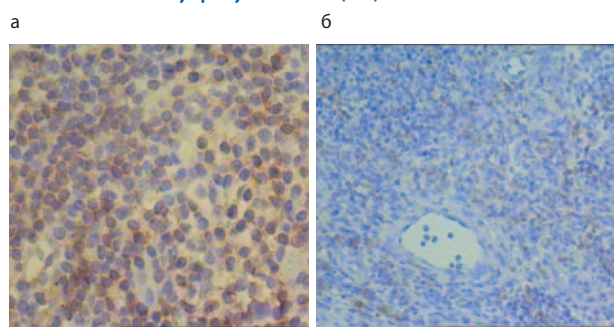
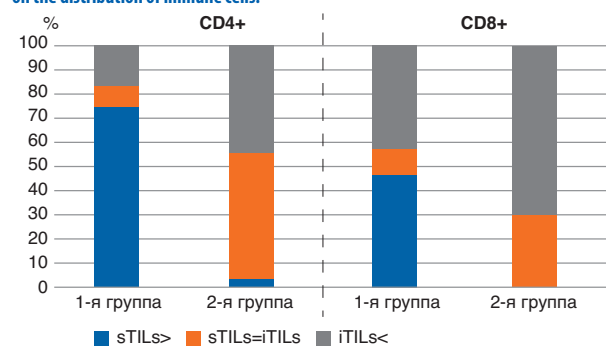


Рис. 3. Соотношение CD4+TILs, CD8+TILs и CD4+/CD8+TILs в зависимости от распределения иммунных клеток.
Fig. 3. The correlation between CD4+TILs, CD8+TILs and CD4+/CD8+TILs depending on the distribution of immune cells.



в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» в период с 2017 по 2018 г.

Критериями включения пациентов явились:

- 1) возраст больных старше 18 лет;
- 2) морфологическая верификация опухоли – аденокарцинома желудка.

Критерии исключения:

- 1) воспалительные заболевания в анамнезе за последние 3 мес;
- 2) поддерживающая антибактериальная и иммуномодулирующая терапия на момент включения в исследование.

Пациентам проводилось лечение согласно существующим стандартам (I–III стадия – хирургическое лечение; IV стадия – лекарственная терапия 1-й линии). На этапе исходной оценки всем больным проведены следующие обследования: физикальный осмотр, клинический и биохимический анализ крови (анализатор Abbott Diagnostic, США: Cell-Dyn 3700 SL и

Architect c8800), компьютерная томография. Статус пациентов удовлетворительный, по шкале ECOG – 0–1 балл. Анализ опухоли-инфильтрирующих лимфоцитов у пациентов с РЖ осуществлялся с помощью ИГХ-анализа с целью определения показателей CD4+TILs, CD8+TILs, CD4+/CD8+TILs.

Иммуногистохимический анализ. Срезы с парафиновых блоков наносились на поли-L-лизинные стекла с последующей инкубацией их при температуре 35–37°C в условиях термостата для их плотного прикрепления. После выполнения депарафинизация материала в ксилоле, отмывание в 96 и 70% этиловых спиртах и дистиллированной воде. Далее осуществлялась демаскировка антигенов при температуре 96°C в буфере Antigen Retrieval Solution (DAKO), pH 9,0. Ингибирование эндогенной пероксидазы 3% перекисью водорода и инкубация первых антител (CD8 – DAKO, клон C8/144B, 1:100; CD4 – DAKO, клон C4/144B, 1:100); выявление процесса связывания антиген–антитело осуществлялось с помощью системы визуализации Dako EnVision и диаминобензидина в качестве хромогена. Окрашивание ядер осуществлялось при помощи гематоксилина Майера. Оценка результатов исследования осуществлялась с помощью светового микроскопа Olympus CX41, камера DP72. Количество CD8+ Т-лимфоцитов на препаратах подсчитывалось на 1 мм² (5 полей зрения при ×400, окуляре WHB10X/20) двумя способами: только в опухолевой ткани и в опухолевой ткани и прилежащей строме, однако опухоль должна была занимать не менее 50% поля зрения.

Статистическая обработка результатов. Статистическая обработка материала и расчеты показателей выполнены с использованием статистического пакета Statistica for Windows v.10 (однофакторный анализ, корреляционный анализ по Спирмену, описательная статистика сравнения количественных показателей по Манну–Уитни, анализ Каплана–Мейера). Категориальные переменные выражали в процентах и абсолютных значениях.

Статистическая значимость различий между количественными показателями вычислялась по непараметрическим критериям Манна–Уитни и Вилкоксона. Для сравнения качественных параметров применяли точный критерий Фишера и χ^2 . Различия считали значимыми при $p < 0,05$ (допустимый уровень а-ошибки 5%). Степень взаимосвязи параметров оценивалась с помощью корреляционного анализа по Спирмену.

Критерии оценки

В данном исследовании оцениваемыми параметрами были ОВ и выживаемость без прогрессирования (ВБП). ОВ рассчитывалась как время от момента постановки диагноза до момента смерти пациента от любой причины либо до даты последнего контакта с больным. ВБП рассчитывалась как время от начала лечения заболевания до времени регистрации роста имеющихся проявлений болезни либо появления новых метастатических очагов. Показатели выживаемости рассчитывались из реальных данных о длительности жизни каждого больного на момент завершения исследования с использованием методики Каплана–Мейера. Сравнение кривых выживаемости выполнялось с использованием log-rank-теста.

Характеристика пациентов. Под нашим наблюдением находились 45 ранее не леченных пациентов с РЖ – 19 (42,2%) мужчин и 26 (57,8%) женщин. Возраст пациентов варьировал от 37 до 80 лет (средний возраст $60,9 \pm 10,9$ года, медиана 62 года). Из них 25 (55,6%) пациентов с РЖ, получивших хирургическое лечение (1-я группа) и 20 (44,4%) пациентов, получивших химиотерапевтическое лечение (2-я группа) в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» в 2017–2018 гг. Медиана наблюдения за больными составила 18,5 мес [15,2; 20,4]. В 1-й группе – 18,3 мес [15,2; 19,2], во 2-й – 19,5 мес [8,7; 22,7]. При морфологическом обследовании у всех больных верифицирована аденокарцинома: у 5 (11,1%) пациентов опухоль имела низкую степень дифференцировки, у 14 (31,1%) – умеренную и у 26 (57,8%) пациентов – высокую.

При ИГХ-исследовании криостатных срезов опухоли (n=45) подсчет числа интратуморальных иммунокомпетентных клеток проводили на площади 0,34 мм² отдельно в строме и паренхиме опухоли. При этом исследовались эпителиальные и стромальные поля с наиболее выраженной инфильтрацией. Подсчет осуществлялся двумя исследователями независимо друг от друга.

Таблица 1. Показатели опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (TILs) у больных РЖ 1 и 2-й групп до начала лечения (n=45)
Table 1. The level of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in patients with SC of the first and second groups before the treatment (n=45)

Показатели клеточного иммунитета в ткани, кл./п.зр.		Хирургическая группа (1-я); n=25		Химиотерапевтическая группа (2-я); n=20		p	Всего	
		медиана	квартили	медиана	квартили		медиана	квартили
CD4+TILs	CD4+TILs	22,2	10,5–38,5	0,4	0–1,1	0,0000001	6,0	0,4–22,5
	CD4+iTILs	1,1	0,4–7,4	0,2	0–1,1	0,021	0,5	0–2,1
	CD4+sTILs	21,9	7,7–26,5	0	0–0	0,0000003	0,2	0–21,9
CD8+TILs	CD8+TILs	53,5	39,1–106,9	3,0	0–9,0	0,0000002	16,6	1,7–64,8
	CD8+iTILs	24,1	4,9–37,3	3,0	0–9,0	0,0027	9,0	1,1–28,3
	CD8+sTILs	38,0	11,7–54,9	0	0–0	0,0000004	1,3	0–38,0
CD4+/CD8+TILs	CD4+/CD8+TILs	0,35	0,19–0,54	0,04	0–0,32	0,000001	0,23	0–0,47
	CD4+/CD8+iTILs	0,06	0,007–0,59	0,04	0–0,27	0,157	0,04	0–0,38
	CD4+/CD8+sTILs	0,48	0,20–0,61	0	0–0	0,002	0	0–0,50

Примечание. Кл./п.зр. – клетки в поле зрения.

Таблица 2. Соотношение компонентов TILs (iTILs, sTILs) у больных РЖ 1 и 2-й групп до начала лечения (n=45)
Table 2. The correlation between iTILs and sTILs in patients with SC of the first and second groups before the treatment (n=45)

Показатели клеточного иммунитета в ткани		Хирургическая группа (1-я), n=25		Химиотерапевтическая группа (2-я), n=20		Всего	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
CD4+TILs	>iTILs	3	12,0	8	40,0	11	24,4
	>sTILs	20	80,0	1	5,0	21	46,7
	iTILs=sTILs	2	8,0	11	55,0	13	28,9
CD8+TILs	>iTILs	10	40,0	13	65,0	23	51,1
	>sTILs	13	52,0	0	0,0	13	28,9
	iTILs=sTILs	2	8,0	7	35,0	9	20,0
CD4+/CD8+TILs	>iTILs	7	28,0	8	40,0	15	33,3
	>sTILs	15	60,0	3	15,0	18	40,0
	iTILs=sTILs	3	12,0	9	45,0	12	26,7

Таблица 3. Показатели CD8+TILs, CD4+TILs, CD4+/CD8+TILs в зависимости от стадии заболевания у больных РЖ до начала лечения (n=45)
Table 3. The levels of CD8+TILs, CD4+TILs, CD4+/CD8+TILs depending on the stage of the disease in patients with SC before treatment (n=45)

Показатели клеточного иммунитета в ткани, кл./п.зр.		I–II (n=11)		III (n=14)		IV (n=20)		p		
		медиана	квартили	медиана	квартили	медиана	квартили	I–II/III	I–II/IV	III–IV
CD4+TILs	CD4+iTILs	1,10	0,20–15,70	0,90	0,40–2,1	0,20	0–1,05	0,563	0,0371	0,079
	CD4+sTILs	21,90	13,10–27,80	10,10	6,00–26,5	0,00	0–0,00	0,335	0,0004	0,00001
	CD4+TILs	22,50	20,50–44,60	13,15	8,90–38,5	0,40	0–1,05	0,146	0,00001	0,0002
CD8+TILs	CD8+iTILs	28,30	24,10–49,80	9,90	1,10–37,3	2,95	0–9,00	0,146	0,0032	0,0387
	CD8+sTILs	26,80	7,60–44,00	40,90	11,70–58,5	0,00	0–0,00	0,721	0,0004	0,0001
	CD8+TILs	64,80	49,80–117,40	46,30	16,60–106,9	2,95	0,00	0,285	0,00004	0,0005
CD4+/CD8+TILs	CD4+/CD8+iTILs	0,02	0,01–0,32	0,07	0,01–0,7	0,04	0–0,27	0,425	0,549	0,0924
	CD4+/CD8+sTILs	0,50	0,38–1,22	0,45	0,00–0,5	0,00	0–0,00	0,116	0,0004	0,0002
	CD4+/CD8+TILs	0,35	0,32–0,61	0,29	0,19–0,5	0,04	0–0,32	0,528	0,0024	0,0346

В результате фиксировались средние арифметические по данным двух исследователей. Реакцию расценивали как слабую или отрицательную (<5 клеток в поле зрения микроскопа), умеренную (6–19 клеток) или выраженную (>20 клеток) [3]. При исследовании показателей CD4+TILs и CD8+TILs учитывалось iTILs и sTILs расположение лимфоцитов.

Показатели содержания CD8+TILs в лимфоидном инфильтрате рака желудка

В нашем исследовании инфильтрация опухолевой ткани стромальными и интратуморальными лимфоцитами с фенотипом CD8+TILs отмечалась в 23 (51,1%) исследуемых образцах гистологического материала. В 9 (20%) образцах не обнаружено CD8+ Т-лимфоцитов ни в стромальном, ни в интратуморальном пространстве, интратуморально не обнаружено в 11 (24,4%), стромально – в 22 (48,8%) случаях (рис. 1).

Интратуморальная инфильтрация опухоли CD8+TILs во всех случаях преобладала над стромальной инфильтрацией. В 27 (79,4%) случаях отмечалась диффузная интратуморальная лимфоидная инфильтрация CD8+TILs, в 7 (20,5%) случаях отмечены отдельные очаговые скопления лимфоидных

клеток. Стромальная инфильтрация опухоли представлена преимущественно незначительными скоплениями CD8+TILs (2–3 клетки), расположенными в соединительнотканых прослойках между железистыми клетками желудка, внутри клеток опухоли отмечались редкие единичные CD8+TILs.

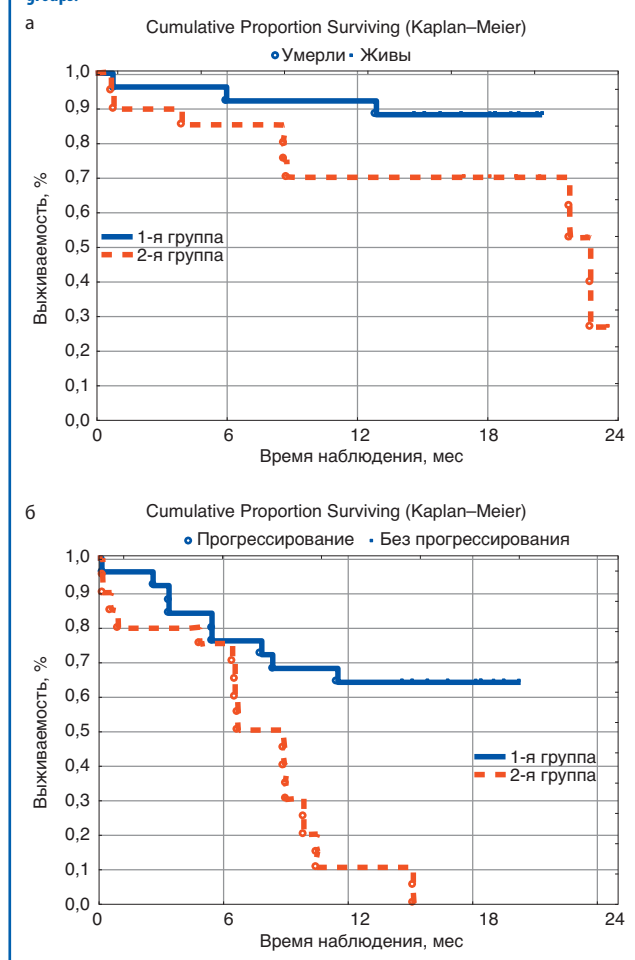
Из рис. 1 следует, что более высокие показатели CD8+TILs коррелировали с выраженной общей лимфоцитарной инфильтрацией опухоли.

Показатели содержания CD4+TILs в лимфоидном инфильтрате рака желудка

В нашем исследовании инфильтрация опухолевой ткани стромальными и интратуморальными лимфоцитами с фенотипом CD4+TILs отмечалась в 25 (55,5%) исследуемых образцах гистологического материала. В 22 (48,8%) образцах не обнаружено CD4+TILs ни в стромальном, ни в интратуморальном пространстве, интратуморально не обнаружено в 14 (31,1%), стромально – в 20 (44,4%) случаях (рис. 2).

Интратуморальная инфильтрация опухоли CD4+TILs имела диффузно-очаговый характер и во всех случаях преобладала над стромальной инфильтрацией. Интратуморальная ин-

Рис. 4. ОВ и ВБП у больных 1 и 2-й групп.
Fig. 4. Overall survival and progression-free survival in patients of the first and second groups.



фильтрация опухоли представлена преимущественно незначительными скоплениями CD4+TILs (2–3 клетки), расположенными в соединительнотканых прослойках между железистыми клетками желудка, внутри клеток опухоли отмечались редкие единичные CD4+TILs.

Показатели содержания CD4+/CD8+TILs в лимфоидном инфильтрате рака желудка

В данном исследовании инфильтрация опухолевой ткани стромальными и интрастромальными лимфоцитами с фенотипом CD4+/CD8+TILs отмечалась в 31 (68,8%) исследуемых образцах гистологического материала. В 14 (31,1%) образцах не обнаружено CD4+/CD8+TILs ни в стромальном, ни в интрастромальном пространстве, интрастромально не обнаружено в 9 (20%), стромально – в 14 (31,1%) случаях.

Далее при проведении анализа CD4+TILs, CD8+TILs и их соотношения CD4+/CD8+TILs, в частности их интрастромальных и стромальных значений у больных 1 и 2-й групп, выявлено, что медиана CD4+sTILs, CD8+sTILs, CD4+/CD8+sTILs достоверно выше в 1-й группе по сравнению со 2-й ($p=0,0003$; $p=0,000004$; $p=0,00001$ соответственно). При этом наличие содержания CD4+sTILs, CD8+sTILs и CD4+/CD8+sTILs у пациентов 2-й группы не найдено. В то же время медиана CD4+iTILs и CD8+iTILs также достоверно ниже у пациентов с метастатическим РЖ ($p=0,02$, $t=0,70$; $p=0,0027$, $t=0,65$); табл. 1.

При проведении анализа соотношения интрастромального и стромального расположения иммунных клеток в опухолевой ткани отмечено, что для больных 1-й группы характерно преобладание содержания CD4+sTILs, CD8+sTILs – 80% против 5,0% и 52% против 0% соответственно. В то же время равнозначное число ($\pm 10\%$) интрастромальных и стромальных им-

мунных клеток для CD4+TILs, CD8+TILs преимущественно встречалось у пациентов 2-й группы: 55 и 35% соответственно (табл. 2; рис. 3).

Для соотношения CD4+/CD8+TILs отмечена аналогичная закономерность. Для больных 1-й группы характерно преобладание CD4+/CD8+sTILs иммунных клеток – 60,0% против 15,0%, равнозначное число ($\pm 10\%$) iTILs и sTILs отмечено у больных 2-й группы – 45,0% против 12,0%.

Далее при подгрупповом анализе пациентов с РЖ в соответствии со стадией заболевания выявлено, что содержание CD4+TILs, CD4+sTILs, CD8+iTILs, CD8+sTILs, CD8+TILs, CD4+/CD8+sTILs и CD4+/CD8+TILs достоверно снижается по мере увеличения стадии заболевания с I–II по IV (табл. 3).

При оценке TILs относительно таких клинических факторов, как стадия заболевания, степень дифференцировки (G), тип Lauren (кишечный или диффузный), возраст и пол 45 пациентов с РЖ, сила корреляции отмечена только для CD8+TILs. При этом сильная корреляция наблюдается, когда при увеличении стадии заболевания снижается инфильтрация CD8+sTILs ($r=-0,65$).

Таким образом, снижение инфильтрации опухолевой ткани интрастромальными и отсутствием стромальных CD4+TILs, CD8+TILs, CD4+/CD8+TILs характерно для пациентов с метастатическим РЖ. Кроме этого, для больных 2-й группы характерны равнозначные значения iTILs и sTILs.

Оценка выживаемости

За время наблюдения 18,5 мес [15,2; 20,4] летальность составила 28,9% (13/45): 12% (3/25) – в 1-й группе и 50% (10/20) – во 2-й ($p=0,007$). Прогрессирование заболевания зарегистрировано у 29 (62,2%) пациентов с РЖ: у 20 (100%) пациентов 2-й группы против 9 (36%) – 1-й группы. Годичная ОВ пациентов 1-й группы составила $92,0 \pm 5,4\%$; 2-й группы – $70,0 \pm 10,2\%$. Годичная ВБП для 1 и 2-й групп составила $64,0 \pm 9,6\%$ и $10,0 \pm 6,7\%$ соответственно (рис. 4).

Для определения независимых прогностических признаков, влияющих на ВБП и ОВ, нами выполнен последовательный регрессионный анализ по Коксу. В анализ включены все переменные из однофакторного анализа с уровнем $p < 0,05$. Результаты анализа выявили, что CD4+/CD8+iTILs являются фактором неблагоприятного исхода для ВБП у больных ранним и местно-распространенным РЖ ($p=0,035$; ОР 3,264, ДИ 95%).

Результаты и обсуждение

Ключевая роль в формировании противоопухолевого иммунитета отводится иммунной системе и опухолю-инфильтрирующим лимфоцитам, являющимся объектом активного изучения [17–19]. По данным недавнего метаанализа, включившего 22 исследования и более 2900 образцов РЖ, выявлено позитивное влияние CD4+TILs и CD8+TILs на ОВ (CD4+ ОР 0,70, 95% ДИ 0,55–0,90; CD8+ ОР 0,63, 95% ДИ 0,48–0,83) [20]. Кроме того, в данном метаанализе высокая инфильтрация опухолевой ткани CD8+ Т-лимфоцитами являлась самым сильным предиктивным фактором увеличения показателей выживаемости. Однако в исследовании Z. Shen и соавт. при анализе 133 образцов ткани больных РЖ корреляция CD4+TILs и CD8+TILs с ОВ не найдена [21]. В рамках нашего исследования соотношение CD4+/CD8+iTILs снижает ВБП у больных ранними и местно-распространенными формами РЖ. Соответственно, определение пространственного расположения иммунных клеток в опухолевой ткани является крайне актуальным. Определение типов, плотности и расположения иммунных клеток также имеет большее прогностическое значение. В. Kang и соавт. определили, что sTILs могут использоваться в качестве позитивного прогностического фактора для ВБП [22]. Напротив, другое исследование показало, что увеличение iTILs ассоциировано с улучшением показателей выживаемости [23]. По факту sTILs хорошо известны как благоприятный параметр при раке молочной железы [24]. Это согласуется с результатами нашего исследования, где наличие CD4+sTILs, CD8+sTILs является фактором благоприятного прогноза и встречается у больных с локальными и местно-распространенными формами РЖ ($p=0,000003$;

$p=0,000004$). Однако в научных кругах, исследующих РЖ, нет единого мнения о корреляции показателей выживаемости с распределением TILs.

Заключение

Таким образом, несмотря на то, что TILs могут быть легко обнаружены путем анализа слайдов срезов опухоли, окрашенных ИГХ-методом, необходимо точное определение степени

инфильтрации и пространственного распределения лимфоцитов в опухолевой ткани РЖ. Очевидно, что различные типы инфильтрирующих клеток имеют различную предиктивную и прогностическую значимость.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Литература/References

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 г. М., 2019 [Kaprin AD, Starinskii VV, Petrova GV. Zlokachestvennye novoobrazovaniia v Rossii v 2018 g. Moscow, 2019 (in Russian)].
- Yazici O, Sendur MA, Ozdemir N, Aksoy S. Targeted therapies in gastric cancer and future perspectives. *W J Gastroenterol.* 2016;22(2):41-89.
- Waddell T, Verheij M, Allum W, et al. Gastric cancer: ESMO-ESSO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013;24(Suppl. 6):57-63.
- Okines AF, Norman AR, McCloud P, et al. Meta-analysis of the REAL-2 and ML17032 trials: evaluating capecitabine-based combination chemotherapy and infused 5-fluorouracil-based combination chemotherapy for the treatment of advanced oesophago-gastric cancer. *Ann Oncol.* 2009;20:1529-34.
- Никулин М.П., Сельчук В.Ю. Рак желудка. *Рус. мед. журн.* 2003;26(11):1441-9 [Nikulin MP, Selchuk VYu. Gastric cancer. *RMZh.* 2003;26(11):1441-9 (in Russian)].
- Kim JS, Kim MA, Kim TM, et al. Biomarker analysis in stage III-IV (M0) gastric cancer patients who received curative surgery followed by adjuvant 5-fluorouracil and cisplatin chemotherapy: epidermal growth factor receptor (EGFR) associated with favourable survival. *Br J Cancer.* 2009;100:732-8.
- McCarty WC. Principles of prognosis in cancer. *JAMA.* 1931;96:30-3.
- Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science.* 2011;331:1565-70.
- Al-Shibli K, Al-Saad S, Donnem T, et al. The prognostic value of intraepithelial and stromal innate immune system cells in non-small cell lung carcinoma. *Histopathology.* 2009;55:301-12.
- Mlecnik B, Tosolini M, Kirilovsky A, et al. Histopathologic-based prognostic factors of colorectal cancers are associated with the state of the local immune reaction. *J Clin Oncol.* 2011;29:610-8.
- Mahmoud SM, Paish EC, Powe DG, et al. Tumor-infiltrating CD8+ lymphocytes predict clinical outcome in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29:1949-55.
- Mackensen A, Ferradini L, Carcelain G, et al. Evidence for in situ amplification of cytotoxic T-lymphocytes with antitumor activity in a human regressive melanoma. *Cancer Res.* 1993;53:3569-73.
- Zhang L, Conejo-Garcia JR, Katsaros D, et al. Intratumoral T cells, recurrence, and survival in epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2003;348(3):203-13.
- Fukunaga A, Miyamoto M, Cho Y, et al. CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes together with CD4+ tumor-infiltrating lymphocytes and dendritic cells improve the prognosis of patients with pancreatic adenocarcinoma. *Pancreas.* 2004;28:e26-31.
- Kawai O, Ishii G, Kubota K, et al. Predominant infiltration of macrophages and CD8(+) T cells in cancer nests is a significant predictor of survival in stage IV nonsmall cell lung cancer. *Cancer.* 2008;113:1387-95.
- Goc J, Germain C, Vo-Bourgeois TK, et al. Dendritic cells in tumor-associated tertiary lymphoid structures signal a Th1 cytotoxic immune contexture and license the positive prognostic value of infiltrating CD8+ T cells. *Cancer Res.* 2014;74:705-15.
- Бережная Н.М. Взаимодействие клеток системы иммунитета с другими компонентами микроокружения. *Онкология.* 2009;1(2):86-93 [Berezhnaya NM. Role of immune system cells in tumor microenvironment. II. Interaction of the immune system cells with other microenvironment components. *Oncology.* 2009;1(2):86-93 (in Russian)].
- Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature.* 2002;6917(420):860-7.
- Takenaka Y, Oya R, Kitamiura T, et al. Platelet count and platelet-lymphocyte ratio as prognostic markers for head and neck squamous cell carcinoma: Meta-analysis. *Head Neck.* 2018;40(12):2714-23.
- Lee JS, Won HS, Sun S, et al. Prognostic role of tumor-infiltrating lymphocytes in gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(32):e11769.
- Shen Z, Zhou S, Wang Y, et al. Higher intratumoral infiltrated Foxp3+ Treg numbers and Foxp3+/CD8+ ratio are associated with adverse prognosis in resectable gastric cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2010;136:1585-95.
- Kang BW, Seo AN, Yoon S, et al. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in Epstein-Barr virus-associated gastric cancer. *Ann Oncol.* 2016;27:494-501.
- Grogg KL, Lohse CM, Pankratz VS, et al. Lymphocyte-rich gastric cancer: associations with Epstein-Barr virus, microsatellite instability, histology, and survival. *Mod Pathol.* 2003;16(7):641-51.
- Salgado R, Denkert C, Demaria S, et al. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Ann Oncol.* 2015;26:259-71.

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.04.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 12.07.2021



OMNIDOCTOR.RU

Фармакогенетические маркеры токсичности химиотерапии опухолей желудочно-кишечного тракта: предварительный анализ

Д.С. Федоринов^{✉1,2}, Р.Н. Гейдаров³, И.А. Шашков³, В.М. Михайлович³, М.А. Лядова², И.А. Покатаев², В.К. Лядов^{1,2,4}

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³ФГБУН «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта» Российской академии наук, Москва, Россия;

⁴Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Новокузнецк, Россия

Аннотация

Цель. Оценить связь между носительством минорных аллельных вариантов 8 генов, кодирующих ключевые ферменты, участвующие в метаболизме противоопухолевых лекарственных препаратов (*DPYD*, *GSTP1*, *MTHFR*, *UGT1A1*) и клеточной репарации (*XPC*, *ERCC1*, *TUMR*, *NQO1*), и степенью тяжести нежелательных лекарственных явлений у пациентов с распространенными опухолями желудочно-кишечного тракта.

Задачи. Изучить частоту встречаемости минорных аллельных вариантов генов *DPYD*, *GSTP1*, *MTHFR*, *UGT1A1*, *XPC*, *ERCC1*, *TUMR*, *NQO1*; оценить частоту и степень тяжести нежелательных лекарственных явлений химиотерапии в исследуемой популяции пациентов.

Материалы и методы. С октября 2020 по апрель 2021 г. в проспективное клиническое исследование в рамках гранта РНФ №20-75-10158 включены 56 пациентов (женщины – 29, мужчины – 27) с верифицированными злокачественными опухолями желудочно-кишечного тракта. Средний возраст составил 62,3±11,4 года. Рак ободочной кишки отмечен у 24 пациентов, опухоли пищевода и желудка – 19, опухоли поджелудочной железы и желчевыводящих путей – 13. Паллиативная химиотерапия 1-й линии проводилась у 27 пациентов, адъювантная – 19, неоадъювантная – 10. Все пациенты ранее не получали цитотоксическое или лучевое лечение. Точечные нуклеотидные варианты генов *DPYD*, *XPC*, *GSTP1*, *MTHFR*, *ERCC1*, *UGT1A1*, *TUMPS*, *NQO1* определялись методом гибридизационного анализа на биологических микрочипах. Оценку различий в переносимости цитотоксической терапии (5-фторурацил, препараты платины, иринотекан) в зависимости от генотипа проводили с помощью точного критерия Фишера.

Результаты. Среднее число курсов химиотерапии, полученных за время наблюдения, составило 4,2±2,6 (1–12). Выявлено статистически значимое различие в переносимости химиотерапии у пациентов с носительством минорных аллельных вариантов генов *GSTP1* rs1695 ($p=0,03$), *ERCC1* rs11615 ($p=0,01$) и *UGT1A1* rs8175347 ($p=0,003$).

Закключение. Применение метода гибридизационного анализа на биологических микрочипах для оценки аллельных вариантов, отвечающих за переносимость цитотоксической терапии, целесообразно и требует дальнейшей проспективной оценки.

Ключевые слова: цитотоксическая терапия, опухоли желудочно-кишечного тракта, фармакогенетика, биологический микрочип

Для цитирования: Федоринов Д.С., Гейдаров Р.Н., Шашков И.А., Михайлович В.М., Лядова М.А., Покатаев И.А., Лядов В.К. Фармакогенетические маркеры токсичности химиотерапии опухолей желудочно-кишечного тракта: предварительный анализ. Современная Онкология. 2021; 23 (2): 314–318. DOI: 10.26442/18151434.2021.2.200890

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Федоринов Денис Сергеевич – ст. лаборант каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО, врач-стажер отделения химиотерапии ГБУЗ ГКОБ №1. E-mail: Fedorinov.denis@gmail.com; ORCID: 0000-0001-5516-7367

Гейдаров Рустам Николаевич – ст. лаборант лаб. биологических микрочипов ИМБ РАН. ORCID: 0000-0002-4971-2629

Шашков Игорь Александрович – канд. хим. наук, науч. сотр. лаб. биологических микрочипов ИМБ РАН. ORCID: 0000-0001-6037-730X

Михайлович Владимир Михайлович – д-р биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. биологических микрочипов ИМБ РАН. ORCID: 0000-0003-4894-1304

Лядова Марина Александровна – канд. мед. наук, зав. отд.-нием химиотерапии ГБУЗ ГКОБ №1. E-mail: dr.lyadova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9558-5579

Покатаев Илья Анатольевич – д-р мед. наук, рук. службы химиотерапевтического лечения ГБУЗ ГКОБ №1. ORCID: 0000-0001-9864-3837

Лядов Владимир Константинович – д-р мед. наук, зав. каф. онкологии НГИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО, доц. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО, зав. отд.-нием онкологии №4 ГБУЗ ГКОБ №1. E-mail: vlyadov@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7281-3591; SPIN-код: 5385-7889

✉ Denis S. Fedorinov – Senior laboratory assistant, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, City Clinical Cancer Hospital №1. E-mail: Fedorinov.denis@gmail.com; ORCID: 0000-0001-5516-7367

Rustam N. Geidarov – Senior laboratory assistant, Engelhardt Institute of Molecular Biology. ORCID: 0000-0002-4971-2629

Igor A. Shashkov – Cand. Sci. (Chem.), Engelhardt Institute of Molecular Biology. ORCID: 0000-0001-6037-730X

Vladimir M. Mikhailovich – D. Sci. (Biol.), Engelhardt Institute of Molecular Biology. ORCID: 0000-0003-4894-1304

Marina A. Lyadova – Cand. Sci. (Med.), City Clinical Cancer Hospital №1. E-mail: dr.lyadova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9558-5579

Ilya A. Pokataev – D. Sci. (Med.), City Clinical Cancer Hospital №1. ORCID: 0000-0001-9864-3837

Vladimir K. Lyadov – D. Sci. (Med.), Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medical Education – branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, City Clinical Cancer Hospital №1. E-mail: vlyadov@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7281-3591; SPIN-код: 5385-7889

Pharmacogenetic markers of chemotherapy toxicity in gastrointestinal tumors: a preliminary analysis

Denis S. Fedorinov^{1,2}, Rustam N. Geidarov³, Igor A. Shashkov³, Vladimir M. Mikhailovich³, Marina A. Lyadova², Ilya A. Pokataev², Vladimir K. Lyadov^{1,2,4}

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

²City Clinical Cancer Hospital №1, Moscow, Russia;

³Engelhardt Institute of Molecular Biology, Moscow, Russia;

⁴Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medical Education – branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Novokuznetsk, Russia

Abstract

Aim. To assess the association between the carriage of minor allelic variants of 8 genes that encode key enzymes involved in the metabolism of anticancer drugs (*DPYD*, *GSTP1*, *MTHFR*, *UGT1A1*) and cell repair (*XPC*, *ERCC1*, *TYMP*, *NQO1*) and the severity of adverse drug events in patients with common gastrointestinal tumors.

Tasks. To study the frequency of minor allelic variants of the *DPYD*, *GSTP1*, *MTHFR*, *UGT1A1*, *XPC*, *ERCC1*, *TYMP*, *NQO1* genes; to assess the frequency and severity of adverse drug events of chemotherapy treatment in the study population.

Materials and methods. For the period from October 2020 to April 2021, 56 patients (women – 29, men – 27) with verified malignant tumors of the gastrointestinal tract were included in a prospective clinical study as a part of the RSF grant No. 20-75-10158. The mean age was 62.3 ± 11.4 years. Colon cancer was detected in 24 patients, tumors of the esophagus and stomach – in 19 patients, tumors of pancreas and biliary tract – in 13 patients. First-line palliative chemotherapy was given to 27 patients, adjuvant – 19 patients, neoadjuvant – 10 patients. All patients had not previously received cytotoxic or radiation treatment. Point nucleotide variants of genes *DPYD*, *XPC*, *GSTP1*, *MTHFR*, *ERCC1*, *UGT1A1*, *TYMP*, *NQO1* were determined by hybridization analysis on biological microchips. Differences in the tolerance of cytotoxic therapy (5-fluorouracil, platinum preparations, irinotecan) depending on the genotype were assessed using Fisher's exact test.

Results. The average number of chemotherapy courses received was 4.2 ± 2.6 (1–12). There was a statistically significant difference in the tolerability of chemotherapy in patients with minor allelic variants of the *GSTP1* rs1695 ($p=0.03$), *ERCC1* rs11615 ($p=0.01$), and *UGT1A1* rs8175347 ($p=0.003$) genes.

Conclusion. The use of hybridization analysis on biological microchips to assess allelic variants responsible for the tolerability of cytotoxic therapy is reasonable and requires further prospective assessment.

Keywords: cytotoxic therapy, gastrointestinal tract tumors, pharmacogenetics, biological microchip

For citation: Fedorinov DS, Geidarov RN, Shashkov IA, Mikhailovich VM, Lyadova MA, Pokataev IA, Lyadov VK. Pharmacogenetic markers of chemotherapy toxicity in gastrointestinal tumors: a preliminary analysis. Journal of Modern Oncology. 2021; 23 (2): 314–318. DOI: 10.26442/18151434.2021.2.200890

Введение

Опухоли органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): желудка, поджелудочной железы, печени, толстой кишки – являются важной медико-социальной проблемой. На них приходится немногим более 20% всех случаев заболеваемости, но более 30% всех летальных исходов от онкологических заболеваний в мире и России [1]. Важнейшим компонентом комбинированного лечения опухолей ЖКТ является цитотоксическая лекарственная терапия, проведение которой показано большинству пациентов указанной группы. В настоящее время разработаны и рекомендованы к применению в клинической практике схемы, включающие комбинации от 2 до 4 химиотерапевтических препаратов [2–4].

У большинства пациентов во время проведения терапии развиваются нежелательные токсические реакции, нередко требующие уменьшения доз лекарств (дозолимитирующая токсичность) или их отмены, а также способные привести к летальному исходу. Персонализированные подходы в онкологии направлены на возможность прогнозировать развитие нежелательных явлений и индивидуально определять оптимальную для пациента схему лечения либо дозировку препаратов [5, 6]. Одним из активно развивающихся направлений исследований является фармакогенетика. Предполагается, что фармакогенетическое тестирование пациента перед началом лечения способно выявить индивидуальные аллельные варианты (полиморфизмы), отвечающие за особенности метаболизма лекарственных средств. В то же время клиническое значение выявленных с помощью различных технологий полиморфизмов зачастую остается неясным, что и послужило основанием для проведения нами представленного ниже исследования.

Материалы и методы

С октября 2020 по апрель 2021 г. нами проводится наблюдательное клиническое исследование в рамках гранта Российского научного фонда №20-75-10158 «Фармакогенетические и фармакокинетические подходы к химиотерапии опухолей желудочно-кишечного тракта на основе анализа состава тела». Исследование проводится в соответствии с этическим кодексом Всемирной медицинской ассоциации (Хельсинкская декларация), и было одобрено локальным комитетом по этике ФГБОУ ДПО РМАНПО №9 от 07.07.2020. От всех участников исследования было получено письменное информированное согласие. К настоящему моменту в исследование включены 56 пациентов, средний возраст которых составил $62,3 \pm 11,4$ года, получавших лечение в отделении химиотерапии (ХТ) ГБУЗ ГКОБ №1. Основные характеристики пациентов и используемых схем ХТ представлены в табл. 1.

Все пациенты ранее не получали цитотоксическое или лучевое лечение. Среднее число курсов ХТ, пройденных пациентами за время наблюдения, составляет $4,2 \pm 2,6$ (1–12). Осложнения лечения классифицировались по шкале NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v. 5.0.

Генотипирование. Точечные нуклеотидные варианты генов *DPYD*, *XPC*, *GSTP1*, *MTHFR*, *ERCC1*, *UGT1A1*, *TYMP*, *NQO1* определялись методом гибридного анализа на биологических микрочипах, разработанных в Институте молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта. Венозную кровь пациентов (4 мл) собирали с помощью вакуумной системы VACUETTE (Greiner Bio-One, Австрия) в пробирки с КЗ-ЭДТА (3-замещенная калиевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты). Подготовку образцов для гибридизации на

микрочипе осуществляли путем проведения асимметричной мультиплексной полимеразной цепной реакции с одновременным введением в ампликоны флуоресцентной метки (Су-5). Полученные флуоресцентно меченные и преимущественно одноцепочечные продукты амплификации вносили в гибридизационную камеру микрочипа, содержащего олигонуклеотидные зонды, комплементарные анализируемым нуклеотидным вариантам указанных выше генов. Регистрацию и интерпретацию результатов после проведения гибридизации осуществляли на аппаратно-программном комплексе «Чипдетектор» («Биочип-ИМБ», Россия) при помощи программного обеспечения Imageware, входящего в состав комплекса.

Специализированный микрочип, используемый в исследовании, был валидирован на предварительно секвенированных образцах ДНК, содержащих анализируемые полиморфизмы. Диагностическая тест-система для анализа полиморфизмов указанных генов на основе олигонуклеотидного микрочипа находится на стадии клинической апробации, поэтому полное детальное описание и диагностические характеристики метода будут опубликованы после получения результатов анализа итоговых данных.

Статистическая обработка. Для проверки соблюдения равновесия Харди–Вайнберга применялся критерий χ^2 Пирсона. Для установления различий в переносимости ХТ у пациентов в зависимости от генотипа применяли точный критерий Фишера (2-Tailed P). Средние показатели представлены как $M \pm SD$, где M – среднее, SD – стандартное отклонение. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Оценка результатов проводилась в программе GraphPad InStat.

Результаты и обсуждение

В качестве объектов фармакогенетического исследования нами было отобрано 8 генов, кодирующих ключевые ферменты, участвующие в метаболизме противоопухолевых лекарственных препаратов (*DPYD*, *GSTP1*, *MTHFR*, *UGT1A1*) и клеточной репарации (*XPC*, *ERCC1*, *TYMP*, *NQO1*), при этом проводилась оценка 13 аллельных вариантов, имеющих, по данным литературного анализа, связь с развитием токсичности. Равновесие Харди–Вайнберга соблюдено для всех аллельных вариантов, кроме полиморфизмов *DPYD*, поскольку малый объем выборки не позволил нам выявить в исследуемой популяции пациентов достаточное число минорных аллелей данного гена.

Дигидропиримидиндегидрогеназа (*DPYD*) играет ключевую роль в метаболизме фторпиримидинов. Снижение активности *DPYD* связано с более чем 4-кратным риском тяжелой или смертельной токсичности при применении стандартных доз 5-фторурацила (5-ФУ) [7].

Глутатион S-трансфераза (*GSTP1*) – важный фермент детоксикации не только потенциально канцерогенных веществ, но и целого ряда лекарственных препаратов, особенно платиновых агентов. М. Lamas и соавт. показали, что генотипы AG+GG связаны с повышенной частотой объективного ответа на 5-ФУ и оксалиплатин у пациентов с колоректальным раком по сравнению с генотипом AA [8].

Метилентетрагидрофолатредуктаза (*MTHFR*) катализирует промежуточный этап синтеза субстратов для последующего синтеза пуринов de novo и метилирования ДНК и белков [9]. Активность данного фермента может косвенно влиять на эффективность и переносимость препаратов из группы антиметаболитов, в частности 5-ФУ. Так, генотипы AA+AG связаны с повышенным риском возникновения диареи, мукозита и нейтропении при лечении 5-ФУ пациентов с колоректальным раком по сравнению с генотипом GG [10].

УДФ-глюкуронозилтрансфераза (*UGT1A1*) играет важную роль в глюкуронизации ксенобиотиков, в частности активного метаболита иринотекана SH-38. Мутации в гене *UGT1A1*, приводящие к снижению активности фермента и, как следствие, замедлению выведения иринотекана, могут приводить к повышению частоты осложнений лечения, в частности нейтропении 3–4-й степени [11, 12].

Xeroderma pigmentosum, группа комплементации C (*XPC*) – белок, принимающий участие в эксцизионной репарации нуклеотидов. S. Sakano и соавт. установили, что при раке мочевого пузыря пациенты с генотипом CC могут иметь меньший риск развития нейтропении при лечении цисплатином по сравнению с пациентами с генотипами AA или AC [13].

Таблица 1. Основные характеристики пациентов (n=56)
Table 1. Main characteristics of patients (n=56)

Показатель	Абс.	%
Средний возраст, лет $\pm$ стандартное отклонение (мин.–макс.)	62,3 $\pm$ 11,4 (33–83)	
Среднее количество курсов ХТ, n $\pm$ стандартное отклонение (мин.–макс.)	4,2 $\pm$ 2,6 (1–2)	
Пол, n		
мужчины	27	48,2
женщины	29	51,8
Локализация опухоли		
Рак пищевода	2	3,6
Рак желудка	17	30,4
Рак поджелудочной железы и желчевыводящих протоков	13	23,2
Рак ободочной кишки	19	33,9
Рак прямой кишки	5	8,9
Стадия заболевания		
I	2	3,6
II	10	17,9
III	18	32,1
IV	26	46,4
Вид ХТ		
Неoadъювантная		
FOLFOX	4	40
FLOT	4	40
FOLFIRINOX	1	10
Паклитаксел + карбоплатин	1	10
Адъювантная		
XELOX	8	42,1
FOLFOX	7	36,8
mFOLFIRINOX	2	10,5
Гемцитабин	1	5,3
GemCap	1	5,3
1-я линия		
FOLFOX	13	48,1
Гемцитабин	5	18,6
XELOX	4	14,8
GemNab	1	3,7
mDCF	1	3,7
mFOLFIRINOX	1	3,7
XELOX + бевацизумаб	1	3,7
Паклитаксел + карбоплатин	1	3,7

Кросс-комплементирующие ферменты эксцизионной репарации (*ERCC1*) играют важную роль в восстановлении пространственной структуры ДНК и удалении межцепочечных сшивок, которые образуются под действием препаратов платины. В ряде исследований было показано, что пациенты с генотипом AA (аллельный вариант rs11615) могут иметь повышенный риск развития токсичности при лечении препаратами на основе платины по сравнению с пациентами с генотипом AG или GG [14–16].

Тимидинфосфорилаза (*TYMP*) – фермент, участвующий в восстановлении пиримидиновых нуклеотидов после повреждения ДНК и РНК. Наличие полиморфизмов в гене данного фермента может приводить к ухудшению переносимости химиопрепаратов из группы фторпиримидинов [17].

НАД(Ф)Н-дегидрогеназа 1 (*NQO1*) – фермент, который снижает выработку активных форм кислорода, защищая клетки от оксидативного повреждения. R. Geng и соавт. продемонстрировали, что генотипы AA+AG связаны со сниженным ответом на эпирубидин, 5-ФУ и оксалиплатин у людей с метастатическим раком желудка по сравнению с генотипом GG [18].

Результаты генотипирования пациентов представлены в табл. 2.

При сопоставлении результатов фармакогенетического тестирования пациентов с переносимостью ХТ в нашем исследовании было обнаружено статистически значимое увеличение токсичности 3–4-й степени у пациентов с минорным аллельным вариантом гена *GSTP1* rs1695 ($p=0,03$). Снижение метаболической активности фермента у пациентов данной группы может быть ассоциировано с замедлением инактивации химиопрепаратов и потенциально приводить к нарастанию выраженности побочных реакций.

В нашем исследовании было обнаружено статистически значимое ухудшение переносимости ХТ у пациентов с нормальной функцией фермента *UGT1A1* (rs8175347), что можно объяснить недостаточным объемом выборки. Всего за время исследования иринотекан получили 4 пациента: 2 пациентки получали mFOLFIRINOX в качестве адъювантной ХТ по поводу рака поджелудочной железы (генотип Т6/Т6), 1 пациент получал FOLFIRINOX в качестве ХТ 1-й линии рака поджелудочной железы (генотип Т6/Т6), 1 пациент получал иринотекан в схеме FOLFIRI + афлиберцепт в качестве терапии BRAFmut колоректального рака (генотип Т6/Т7). Стоит отметить, что первые 2 пациентки крайне тяжело переносили ХТ в связи с развитием астении 3-й степени, тошноты и рвоты 2-й степени, с трудом купировавшихся добавлением оланзапина к двухкомпонентной антиметической терапии (палонсетрон + дексаметазон). Тяжесть побочных эффектов у данных пациенток может быть связана с мутационным статусом глутатион S-трансферазы (*GSTP1*), в гене которой у обеих пациенток обнаружены полиморфизмы. Третий из указанных пациентов переносит ХТ без значимой токсичности. Что касается пациента с BRAFmut раком толстой кишки, наличие генотипа Т6/Т7 может объяснить наличие желудочно-кишечного дискомфорта с учащенным отхождением стула по стуле (эквивалент диареи) в межкурсовом периоде. Более точно вклад каждого из препаратов в природу выявленной токсичности будет изучен в ходе запланированного на дальнейшем этапе исследования фармакокинетического исследования концентрации препарата в плазме крови указанных пациентов.

Наконец, носительство минорного аллельного варианта rs11615 в гене *ERCC1* может способствовать снижению частоты развития тяжелых нежелательных лекарственных явлений. В нашем исследовании большая часть токсичности 3–4-й степени развилась у пациентов с генотипом АА ($p=0,001$).

По данным исследования, статистически значимой разницы в переносимости ХТ для остальных аллельных вариантов не обнаружено, однако требуется дальнейшее накопление результатов исследования.

Заключение

Применение метода гибридизационного анализа на биологических микрочипах позволило нам провести анализ 13 аллельных вариантов в 8 генах, участвующих в метаболизме 5-ФУ, препаратов платины, иринотекана. Выявлены статистически значимые различия в переносимости ХТ у пациентов с носительством минорных аллельных вариантов генов *GSTP1* rs1695 ($p=0,03$), *ERCC1* rs11615 ($p=0,001$) и *UGT1A1* rs8175347 ($p=0,003$).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант №20-75-10158) «Фармакогенетические и фармакокинетические подходы к химиотерапии опухолей желудочно-кишечного тракта на основе анализа состава тела».

Разработка биологического микрочипа выполнена ранее при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект №16-15-00257).

Financing. This work was supported by the Russian Science Foundation (Grant No. 20-75-10158) "Pharmacogenetic and Pharmacokinetic Approaches to Chemotherapy of Gastrointestinal Tract Tumors Based on Body Composition Analysis".

The development of a biological microchip was carried out earlier with the financial support of the Russian Science Foundation (project No. 16-15-00257).

Таблица 2. Частоты полиморфизмов генов *DPYD*, *XPC*, *GSTP1*, *MTHFR*, *ERCC1*, *UGT1A1*, *TYMP5*, *NQO1* у пациентов с опухолями ЖКТ
Table 2. Frequencies of *DPYD*, *XPC*, *GSTP1*, *MTHFR*, *ERCC1*, *UGT1A1*, *TYMP5*, *NQO1* genes polymorphisms in patients with gastrointestinal tract tumors

Характеристика	Все пациенты	Осложнения 0–2	Осложнения 3–4	p
DPYD rs3918290, n (%)				
GG	25 (100)	22 (88)	3 (22)	–
GA	0	–	–	
DPYD rs75017182, n (%)				
GG	53 (94,6)	53 (100)	0	–
GC	3 (5,4)	3 (100)	0	
DPYD rs55886062, n (%)				
AA	56 (100)	46 (82,2)	10 (17,8)	–
AC	0	–	–	
DPYD rs67376798, n (%)				
TT	27	23 (85,1)	4 (14,9)	–
TC	0	–	–	
DPYD rs2297595, n (%)				
TT	32 (88,8)	25 (78,1)	7 (21,9)	–
TC	4 (11,2)	0	0	
XPC rs2228001, n (%)				
AA	22 (39,3)	17 (77,3)	5 (22,7)	0,57
AC	29 (51,8)	24 (82,8)	5 (17,2)	
CC	5 (8,9)	5 (100)	0	
GSTP1 rs1695, n (%)				
AA	30 (53,6)	28 (93,3)	2 (6,7)	0,03 (AG+GG)
AG	21 (37,5)	15 (71,4)	6 (28,6)	
GG	5 (8,9)	3 (60)	2 (40)	
MTHFR rs1801133, n (%)				
CC	24 (43,6)	18 (75)	6 (25)	0,3
CT	28 (50,9)	25 (89,3)	3 (10,7)	
TT	3 (5,5)	2 (66,6)	1 (33,4)	
ERCC1 rs3212986, n (%)				
GG	38 (68,0)	29 (76,3)	9 (23,7)	0,14
GT	12 (21,3)	11 (91,6)	1 (8,4)	
TT	6 (10,7)	6 (100)	0	
ERCC1 rs11615, n (%)				
TT	24 (42,9)	15 (62,5)	9 (52,5)	0,001
TC	28 (50)	27 (96,4)	1 (3,6)	
CC	4 (7,1)	4 (100)	0	
UGT1A1 rs8175347, n (%)				
T6/T6	26 (46,4)	17 (65,4)	9 (34,6)	0,003
T6/T7	23 (41,1)	22 (95,7)	1 (4,3)	
T7/T7	7 (12,5)	7 (100)	0	
TYMP5 rs151264360, n (%)				
non-del	18 (32,1)	13 (72,2)	5 (27,8)	0,26
ndel/del	30 (53,6)	25 (83,3)	5 (16,7)	
del	8 (14,3)	8 (100)	0	
NQO1 rs1800566, n (%)				
CC	8 (36,4)	6 (75)	2 (25)	0,1
CT	9 (40,9)	8 (88,8)	1 (11,2)	
TT	5 (22,7)	2 (40)	3 (60)	

Литература/References

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2019 [The state of cancer care for the population of Russia in 2018. Ed. AD Kaprin, VV Starinsky, GV Petrova. Moscow, 2019 (in Russian)].
2. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(25):2395-406.
3. Al-Batran S-E, Homann N, Pauligk C, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet Lond Engl*. 2019;393(10184):1948-57.
4. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol*. 2015;16(13):1306-15.
5. De Man FM, Goey AKL, van Schaik RHN, et al. Individualization of Irinotecan Treatment: A Review of Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Pharmacogenetics. *Clin Pharmacokinet*. 2018;57(10):1229-54.
6. Abad A, Martínez-Balibrea E, Viéitez JM, et al. Genotype-based selection of treatment of patients with advanced colorectal cancer (SETICC): a pharmacogenetic-based randomized phase II trial. *Ann Oncol*. 2018;29(2):439-44.
7. Van Kuilenburg AB, Vreken P, Abeling NG, et al. Genotype and phenotype in patients with dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. *Hum Genet*. 1999;104(1):1-9.
8. Lamas MJ, Duran G, Balboa E, et al. Use of a comprehensive panel of biomarkers to predict response to a fluorouracil-oxaliplatin regimen in patients with metastatic colorectal cancer. *Pharmacogenomics*. 2011;12(3):433-42.
9. Tran P, Leclerc D, Chan M, et al. Multiple transcription start sites and alternative splicing in the methylenetetrahydrofolate reductase gene result in two enzyme isoforms. *Mamm Genome*. 2002;13(9):483-92.
10. Nahid NA, Apu MNH, Islam MR, et al. DPYD*2A and MTHFR C677T predict toxicity and efficacy, respectively, in patients on chemotherapy with 5-fluorouracil for colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2018;81(1):119-29.
11. Chen Y-J, Hu F, Li C-Y, et al. The association of UGT1A1*6 and UGT1A1*28 with irinotecan-induced neutropenia in Asians: a meta-analysis. *Biomarkers*. 2014;19(1):56-62.
12. Han F, Guo C, Yu D, et al. Associations between UGT1A1*6 or UGT1A1*6/*28 polymorphisms and irinotecan-induced neutropenia in Asian cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2014;73(4):779-88.
13. Sakano S, Hinoda Y, Sasaki M, et al. Nucleotide excision repair gene polymorphisms may predict acute toxicity in patients treated with chemoradiotherapy for bladder cancer. *Pharmacogenomics*. 2010;11(10):1377-87.
14. Khrunin AV, Moiseev A, Gorbunova V, Limborska S. Genetic polymorphisms and the efficacy and toxicity of cisplatin-based chemotherapy in ovarian cancer patients. *Pharmacogenomics J*. 2010;10(1):54-61.
15. Giovannetti E, Pacetti P, Reni M, et al. Association between DNA-repair polymorphisms and survival in pancreatic cancer patients treated with combination chemotherapy. *Pharmacogenomics*. 2011;12(12):1641-52.
16. Pérez-Ramírez C, Cañadas-Garre M, Alnatsa A, et al. Pharmacogenetic predictors of toxicity to platinum based chemotherapy in non-small cell lung cancer patients. *Pharmacol Res*. 2016;111:877-84.
17. Castro-Rojas CA, Esparza-Mota AR, Hernandez-Cabrera F, et al. Thymidylate synthase gene variants as predictors of clinical response and toxicity to fluoropyrimidine-based chemotherapy for colorectal cancer. *Drug Metab Pers Ther*. 2017;32(4):209-18.
18. Geng R, Chen Z, Zhao X, et al. Oxidative stress-related genetic polymorphisms are associated with the prognosis of metastatic gastric cancer patients treated with epirubicin, oxaliplatin and 5-fluorouracil combination chemotherapy. *PLoS One*. 2014;9(12):e116027.

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.05.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 12.07.2021



OMNIDOCTOR.RU

Иммуноопосредованные нежелательные явления при терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета: обзор литературы

М.А. Лядова^{✉1}, В.К. Лядов¹⁻³

¹ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

³Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Новокузнецк, Россия

Аннотация

Иммуноопосредованные нежелательные явления (иоНЯ) – осложнения, возникающие на фоне терапии ингибиторами контрольных точек, в основе развития которых лежит аутоиммунное воспаление. В статье подробно проанализированы системные (слабость, утомляемость, лихорадка), кожные (сыпь, зуд), желудочно-кишечные (диарея, колит, гепатит, нарушения со стороны поджелудочной железы), эндокринологические (гипотиреоз, гипопаратиреоз, недостаточность коры надпочечников, сахарный диабет), легочные (пневмонит, плеврит), ревматологические (артралгия), неврологические (головная боль, двигательные и чувствительные нарушения), почечные (острый интерстициальный нефрит, волчаночноподобный нефрит, гранулематозный нефрит, диффузный интерстициальный нефрит или нефропатия с минимальными изменениями), гематологические (анемия, цитопения), кардиоваскулярные (миокардит) иоНЯ, а также иоНЯ со стороны органа зрения (конъюнктивит, эписклерит, кератит, блефарит, увеит). Представлены механизм развития иоНЯ и основные подходы к терапии (в соответствии со степенью токсичности и разработанными клиническими рекомендациями). Раннее распознавание симптомов, обучение пациентов и быстрое вмешательство имеют ключевое значение в коррекции иоНЯ.

Ключевые слова: иммуноопосредованные нежелательные явления, ингибиторы контрольных точек, токсичность

Для цитирования: Лядова М.А., Лядов В.К. Иммуноопосредованные нежелательные явления при терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета: обзор литературы. Современная Онкология. 2021; 23 (2): 319–326.

DOI: 10.26442/18151434.2021.2.200502

REVIEW

Immune-mediated adverse events in immune checkpoint inhibitors therapy: literature review

Marina A. Lyadova^{✉1}, Vladimir K. Lyadov¹⁻³

¹City Clinical Cancer Hospital №1, Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

³Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medical Education – branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Novokuznetsk, Russia

Abstract

Immune-mediated adverse events (imAEs) are complications of therapy with immune checkpoint inhibitors, which arise as a result of autoimmune inflammation. The article summarizes systemic (fatigue, fever), cutaneous (rash, itching), gastrointestinal (diarrhea, colitis, hepatitis, pancreatic dysfunction), endocrinological (hypothyroidism, hypophysitis, adrenal insufficiency, diabetes mellitus), pulmonary (pneumonitis, pleuritis), rheumatological (arthralgia), neurological (headache, sensory and motor disorders), renal (acute interstitial nephritis, lupus-like nephritis, granulomatous nephritis, diffuse interstitial nephritis and minimal change disease), hematological (anemia, cytopenia), cardiovascular (myocarditis) and ocular (conjunctivitis, episcleritis, ceratitis, blepharitis and uveitis) imAE. Pathogenetic mechanisms and treatment approaches (in accordance with toxicity grade and clinical recommendations) are discussed. Early symptom recognition, patient education and timely intervention are crucial for imAE correction.

Keywords: immune-mediated adverse events, immune checkpoint inhibitors, toxicity

For citation: Lyadova MA, Lyadov VK. Immune-mediated adverse events in immune checkpoint inhibitors therapy: literature review. Journal of Modern Oncology. 2021; 23 (2): 319–326. DOI: 10.26442/18151434.2021.2.200502

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Лядова Марина Александровна – канд. мед. наук, зав. отд.-нием химиотерапии ГБУЗ ГКОБ №1. E-mail: dr.lyadova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9558-5579

Лядов Владимир Константинович – д-р мед. наук, доц., зав. каф. онкологии НГИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО, доц. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО; зав. отд.-нием онкологии №4 ГБУЗ ГКОБ №1. E-mail: vlyadov@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7281-3591; SPIN-код: 5385-7889

✉ Marina A. Lyadova – Cand. Sci. (Med.), City Clinical Cancer Hospital №1. E-mail: dr.lyadova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9558-5579

Vladimir K. Lyadov – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medical Education – branch of the Russian Medical Academy for Continuous Professional Education; Russian Medical Academy for Continuous Professional Education; City Clinical Oncological Hospital №1. E-mail: vlyadov@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7281-3591; SPIN code: 5385-7889

Введение

Иммунотерапевтические препараты – класс противоопухолевых препаратов, действие которых направлено на изменение иммунного ответа организма для облегчения контроля опухолевых клеток или их элиминации [1]. Метод ингибирования иммунных контрольных точек (иИКТ), появившийся в последнее время, позволяет восстановить эффективность функционирования опухоль-специфичных Т-лимфоцитов в микроокружении опухоли, обеспечивая улучшение способности иммунной системы распознавать и уничтожать опухолевые клетки. Однако применение ингибиторов контрольных точек иммунитета (ИКТИ) связано с развитием специфической иммуноопосредованной токсичности или иммуноопосредованных нежелательных явлений (иоНЯ) [2]. Токсическое действие может проявляться в любой системе органов, а точный механизм его развития до сих пор является предметом исследований. Современные данные указывают на ведущую роль Т-лимфоцитов, однако и другие компоненты иммунного ответа также принимают участие в развитии токсичности [3]. На возникновение иммуноопосредованной токсичности могут влиять такие факторы, как состав микробиоты и имеющиеся аутоиммунные заболевания [1–3]. В данной статье представлены накопленные в мире данные о спектре иммунной токсичности при лечении ИКТИ, а также обсуждаются потенциальные механизмы действия, стратегии лечения и другие клинические аспекты.

Спектр иммунной токсичности

Спектр иоНЯ при лечении ИКТИ отличается от токсического действия других видов противоопухолевой терапии, поскольку эти реакции имеют иммуноопосредованную природу и механизм возникновения [4]. Наряду с системными НЯ (слабость, утомляемость, лихорадка) в клинической практике встречается поражение практически каждой системы органов (табл. 1).

Системные иоНЯ

Слабость и утомляемость – одни из наиболее распространенных иоНЯ, связанных с иммунотерапией. Распространенность данного НЯ составляет от 16 до 24% при использовании анти-PD-1- и анти-PD-L1-препаратов, однако может достигать 40% при применении анти-CTLA-4-агентов и даже 71% при использовании иммунотерапевтических препаратов в комбинации друг с другом или противоопухолевыми препаратами других классов (например, химиотерапевтическими препаратами) [5, 6]. Утомляемость обычно носит легкий характер и не нарушает повседневной деятельности. Несмотря на то, что данный симптом не требует специфического лечения, необходимо исключить другие возможные серьезные причины утомляемости, такие как прогрессирование опухоли или сопутствующие иоНЯ со стороны эндокринной системы – гипотиреоз, гипопаратиреоз или недостаточность коры надпочечников [7].

Лихорадка, озноб и инфузионные реакции могут быть связаны с неспецифическим выбросом цитокинов [6, 8] и наблюдаются у 10–25% пациентов [8]. Лихорадка и озноб обычно протекают легко и купируются приемом ацетаминофена или нестероидных противовоспалительных препаратов [6].

Кожные иоНЯ

Это наиболее распространенная реакция на иммунотерапевтические препараты, обычно возникающая в течение первых 2–3 нед после начала терапии [6, 9]. Сыпь или зуд отмечаются у 50% пациентов, получающих лечение препаратами анти-CTLA-4, у 40% пациентов, получающих препараты анти-PD-1 и анти-PD-L1, и у 60% пациентов, получающих комбинированную терапию [10]. Наиболее часто встречается пузырчатая дерматитоподобная экзема, которую описывают как макулезно-папулезные, слегка эритематозные зудящие высыпания [10]. Также описаны высыпания по типу витилиго, особенно у пациентов с меланомой [8].

Реже кожные токсические эффекты могут проявляться в форме лихеноидного, экзематозного, фолликулярного или псориазоподобного дерматита и буллезного пемфигоида [6, 8, 11].

Возможно поражение слизистой оболочки с возникновением синдрома Шегрена, преимущественно на фоне терапии препаратами анти-PD-1 [10]. У некоторых пациентов, особенно

при использовании комбинированной терапии, возможно развитие тяжелых пузырчатых дерматозов, включая буллезный дерматит, синдром Стивенса–Джонсона и синдром Лайелла (токсический эпидермолит) [8].

При возникновении сыпи необходимо исключить инфекционную природу, дерматит, вызванный другими лекарственными препаратами, а также другие системные заболевания, включая аутоиммунные состояния [11]. При тяжелой сыпи или неясном диагнозе возможно проведение биопсии [7, 8]. При легкой и умеренной сыпи (1–2-я степень, поражение >30% поверхности кожи) проводят лечение местными кортикостероидами средней и высокой эффективности в сочетании с симптоматическими мерами в отношении зуда: назначают холодные компрессы, антигистаминные препараты или агонисты γ -аминомасляной кислоты [6, 10]. При возникновении легкой или умеренной сыпи и витилиго обычно возможно продолжение иммунотерапии, однако при ухудшении симптоматики рекомендовано следовать схеме ведения пациентов с 3–4-й степенью токсичности. Интересно отметить, что появление витилиго коррелирует с хорошим ответом на лечение [10, 11]. При сохранении симптомов более 1–2 нед или их повторном возникновении необходимо рассмотреть возможность биопсии кожи, приостановить лечение и назначить 0,5–1,0 мг/кг в день метилпреднизолона или другие глюкокортикостероиды в эквивалентной дозе с постепенной отменой после улучшения. При тяжелом проявлении токсичности (3–4-я степень, поражение >30% поверхности тела) рекомендуется приостановить лечение (3-я степень) или окончательно его прекратить (4-я степень) и назначить 1–2 мг/кг в день метилпреднизолона.

Таблица 1. Спектр иоНЯ
Table 1. Spectrum of immune-mediated adverse events

Система/орган	иоНЯ
Нервная система	Нейропатии Миелопатии Синдром Гийена–Барре Миастения-гравис-подобный синдром Энцефалит Менингит
Кожа	Дерматиты, эритродермия Псориаз Витилиго Токсический эпидермальный некролиз Синдром Стивенса–Джонса
Печень	Гепатиты
Почки	Нефриты Люпус-подобный гломерулонефрит
Глаза	Конъюнктивиты Увеиты, ириты, ретиниты Склерит, эписклерит Блефариты
Эндокринная система	Гипо- и гипертиреозидизм Гипопаратиреоз, гипопитуитаризм Надпочечниковая недостаточность СД 1
Кардиотоксичность	Миокардит Перикардит Васкулит
Легкие	Пневмонит Плеврит Интерстициальная болезнь легких
Опорно-двигательная система	Артриты, артралгия Миалгия, миозит
ЖКТ	Колиты Илеит Панкреатит Гастрит Перфорация ЖКТ

Желудочно-кишечные иоНЯ

Диарея и колит. Токсичность такого типа обычно возникает через 6–7 нед после начала лечения и чаще связана с введением анти-CTLA-4-антител [8, 9]. Тяжелая диарея встречается чаще, чем колит, особенно у пациентов, получающих комбинированную терапию или только препараты анти-CTLA-4 [10]. Тяжелый колит возникает чаще на фоне терапии препаратами анти-CTLA-4 и наблюдается почти у 7% пациентов, в то время как при лечении препаратами анти-PD-1 данное осложнение встречается у 1,8% пациентов [10]. Колит диагностируют при наличии характерных симптомов (боль в животе – 20%, тошнота и/или рвота – 15%, лихорадка – 12%) и редких симптомов (диарея с примесью крови или аноректальное кровотечение) или рентгенологических признаков воспаления (диффузное утолщение стенки, застой крови в мезентериальных сосудах, тяжистое уплотнение жировой клетчатки, окружающей толстый кишечник, усиление сигнала от слизистой оболочки) [12, 13].

Обследование пациентов с диареей начинают с исключения инфекционной этиологии, *Clostridium difficile*, *Salmonella* и других бактериальных, паразитарных или вирусных причин, в том числе цитомегаловируса [7, 10, 12, 14].

Проведение компьютерной томографии целесообразно у пациентов с тяжелой, стойкими или прогрессирующими симптомами, сохраняющимися, несмотря на проводимое лечение [13]. Колоноскопию обычно проводят в ситуациях, когда диагноз остается неясным [12].

При токсичности 1-й степени (асимптоматический колит, частота стула до <4 раз в сут) рекомендовано продолжить лечение и назначить симптоматическую терапию, тогда как уже при 2-й степени токсичности (боль в животе, кровь в стуле, частота стула 4–6 раз в сут) – приостановить терапию до улучшения состояния, а при их возобновлении – окончательно прекратить. При сохранении симптомов более 5 дней или их повторении назначают 0,5–1 мг/кг в день метилпреднизолона. При 3-й (сильная боль в животе, перитонеальные признаки, стул ≥ 7 раз в сутки) и 4-й степени токсичности (жизнеугрожающее состояние, перфорация) необходимо прекратить лечение и назначить 1–2 мг/кг в день метилпреднизолона, а при ухудшении или сохранении симптомов в течение 5 сут и более добавить другие иммунодепрессанты (например, инфликсимаб 5 мг/кг²). Также пациентам рекомендовано проведение колоноскопии [9, 10].

Gepatit. Гепатит любой степени тяжести чаще встречается на фоне терапии препаратами анти-CTLA-4, чем анти-PD-1 или анти-PD-L1; распространенность данного иоНЯ составляет 10 и 5% соответственно [6]. При применении комбинации указанных препаратов распространенность гепатита увеличивается до 30% [8]. Данное иоНЯ обычно возникает в течение 8–12 нед после начала терапии и проявляется преимущественно бессимптомным повышением уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) и общего билирубина – Вг (реже), в редких случаях сопровождается лихорадкой [8, 12].

Пациентам следует регулярно проводить исследование уровня ферментов цитолиза в крови до начала терапии и перед каждым введением препарата [8, 11]. При выявлении повышенного уровня ферментов печени необходимо исключить другие причины ее повреждения, включая вирусный гепатит, употребление алкоголя, медикаментозную токсичность, нарушение венозного оттока и метастатическое поражение печени [7, 8, 11]. При проведении компьютерной томографии органов брюшной полости возможно выявление гепатомегалии, а также разрежения паренхимы печени [15].

При 1-й степени токсичности (АСТ/АЛТ ≤ 3 ВГН, где ВГН – верхняя граница нормы, общий Вг $\leq 1,5$ ВГН) лечение продолжают и проводят мониторинг данных показателей перед каждым введением, при 2-й степени (АСТ/АЛТ ≤ 5 ВГН и > 3 ВГН и/или общий Вг $> 1,5$ и ≤ 3 ВГН) лечение продолжают, проводят мониторинг показателей каждые 3 дня и назначают 0,5–1 мг/кг в день метилпреднизолона, при 3–4-й степени (АСТ/АЛТ > 5 ВГН или общий Вг > 3 ВГН) лечение прекращают, проводят мониторинг каждый день до нормализации показателей и назначают 1–2 мг/кг в день метилпреднизолона. При отсутствии улучшения в течение 3–5 дней рекомендовано

добавление некортикостероидных иммунодепрессантов (микофенолат мофетил 1–2 г), а при отсутствии ответа на лечение в течение последующих 3–5 дней – другие иммуносупрессанты в соответствии с установленными рекомендациями [9, 10].

Нарушения со стороны поджелудочной железы. Бессимптомное повышение уровня ферментов поджелудочной железы в крови на фоне терапии препаратами анти-CTLA-4, анти-PD-1 и анти-PD-L1 встречается чаще, чем клинически значимый панкреатит [6, 8, 16].

Учитывая редкость возникновения клинических признаков панкреатита (менее чем у 1,5% пациентов на фоне терапии анти-CTLA-4) и высокую распространенность бессимптомного повышения уровня ферментов поджелудочной железы, целесообразно регулярно контролировать уровень амилазы и липазы [9, 12]. При появлении клинических признаков панкреатита необходимо исключить другие причины, включая желчнокаменную болезнь, злоупотребление алкоголем и злокачественные новообразования [7, 10].

Эндокринологические иоНЯ

К иоНЯ со стороны эндокринной системы относят нарушение функции щитовидной железы (ЩЖ), гипопаратиреоз, реже, первичную недостаточность коры надпочечников и сахарный диабет 1-го типа (СД 1) [8, 17]. В отличие от других иоНЯ эндокринная токсичность чаще всего является перманентной и во многих случаях требует пожизненной заместительной гормональной терапии (ЗГТ) [10].

Гипотиреоз наблюдается чаще, чем гипертиреоз, общая распространенность его составляет 6,6% [7, 18]. Гипотиреоз чаще возникает на фоне применения анти-PD-1 и комбинированной терапии, чем при применении препаратов анти-CTLA-4, его возникновение связывают с наличием антител к ЩЖ [18, 19]. Дисфункция ЩЖ обычно возникает в течение нескольких недель после начала лечения, медиана составляет 42 дня [19]. У большинства пациентов симптомы отсутствуют или выражены слабо, у многих на начальном этапе наблюдается преходящий бессимптомный гипертиреоз, соответствующий клинически тиреоидиту [19]. Перед началом терапии и ИКТ и на фоне лечения необходимо периодически контролировать уровень тиреотропного гормона (ТТГ) [10]. При получении повышенных или пониженных показателей уровня ТТГ необходимо оценить уровень свободного трийодтиронина и тироксина в связи с тем, что возможен как первичный, так и вторичный гипотиреоз [12].

При бессимптомном и легком течении терапии ИКТ следует продолжить, в случае умеренных и тяжелых нарушений функции ЩЖ лечение следует остановить до уменьшения выраженности симптомов [11]. Исследования указывают на возможность частичного восстановления функции ЩЖ с течением времени [20].

Гипопаратиреоз чаще возникает на фоне лечения анти-CTLA-4, чем анти-PD-1 или анти-PD-L1, его частота при комбинированной терапии составляет 6,4%, при лечении анти-CTLA-4 – 3,2%, при применении анти-PD-1 и анти-PD-L1 – менее 0,1–0,4% [18].

Несмотря на то, что патофизиологические основы возникновения данного состояния остаются неизученными, значимую роль может играть экспрессия молекул CTLA-4 нормальными клетками гипопаратиреоза [18, 21]. Гипопаратиреоз обычно наблюдается на 8–9-й неделе после начала лечения и проявляется снижением уровня пролактина, аденокортикотропного гормона, ТТГ, а также фолликулостимулирующего, лютеинизирующего гормонов и гормона роста [8, 9]. Симптомы обычно неспецифичны, состояние может проявляться головной болью, утомляемостью, слабостью, аменореей, импотенцией, гипотонией, гипогликемией или жалобами на симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [7, 8, 10]. Чаще всего встречается гипотиреоз центрального генеза, однако также может возникать несахарный диабет [22]. Диагностика основана на клинических проявлениях, признаках дисфункции гипопаратиреоза по данным анализа гормонов крови и признаках увеличения гипопаратиреоза при инструментальных исследованиях, в сочетании с усилением симптомов после введения ИКТ [12, 22].

Наиболее тяжелое иоНЯ со стороны эндокринной системы – первичная недостаточность коры надпочечников, кото-

рая наблюдается у 0,7% пациентов и проявляется острой надпочечниковой недостаточностью [10, 18].

Клинико-диагностическое обследование должно включать измерение уровня адренокортикотропного гормона и кортизола в утренние часы, анализ электролитов, необходимо также исключить сепсис [11].

СД 1 возникает у 0,2% пациентов, чаще при применении препаратов анти-PD-1 [18]. Гипергликемия может протекать бессимптомно или проявляться клинически, вплоть до развития диабетического кетоацидоза [23]. По этой причине необходимо контролировать уровень глюкозы крови или любых симптомов диабета при проведении каждого цикла лечения [11].

Во всех случаях выявления иоНЯ со стороны эндокринной системы необходима консультация эндокринолога [8, 11].

При наличии асимптоматической эндокринопатии (1-я степень токсичности) рекомендовано продолжить лечение и назначить глюкокортикостероиды. При гипотиреозе рекомендуется начать ЗГТ, при гипертиреозе – рассмотреть назначение метилпреднизолона 1–2 мг/кг в день при подозрении на острое воспаление; при гипофизите – начать ЗГТ и рассмотреть назначение метилпреднизолона 1–2 мг/кг в день, при надпочечниковой недостаточности – начать ЗГТ.

При симптоматической эндокринопатии (2–4-я степень) возможно продолжение лечения (гипо- или гипертиреозидизм 2–3-й степени, гипофизит или надпочечниковая недостаточность 2-й степени) или его окончательная отмена (гипо- или гипертиреозидизм 4-й степени, гипофизит или надпочечниковая недостаточность 3–4-й степени). Терапевтическая тактика такая же, как и при возникновении токсичности 1-й степени, при гипотиреозе 2–4-й степени рекомендовано рассмотреть назначение метилпреднизолона 1–2 мг/кг в день [9, 10].

Легочные иоНЯ

Пневмонит – потенциально фатальное иоНЯ, частота которого у пациентов, получающих иммунотерапевтические препараты, составляет 5%, особенно в случае комбинированной терапии, а также у пациентов, страдающих раком легких [6, 24, 25]. Данное НЯ возникает чаще при применении анти-PD-1, чем анти-CTLA-4. Медиана времени до появления симптомов составляет почти 3 мес [10, 24]. Клинические симптомы у пациентов могут отсутствовать или могут отмечаться прогрессивно нарастающая одышка, кашель, свистящее дыхание, снижение переносимости физической нагрузки или увеличение потребности в кислородной поддержке [8]. Более чем у 1/2 этих пациентов отмечаются дополнительные иоНЯ, такие как дерматит, колит или тиреоидит [24]. В связи с тем, что лекарственно индуцированный пневмонит является диагнозом, устанавливаемым методом исключения, сначала необходимо убедиться в отсутствии инфекционной или опухолевой природы инфильтрации легких. Рентгенография грудной клетки может быть недостаточно чувствительным методом для выявления изменений легких почти у 1/4 пациентов, поэтому компьютерная томография является предпочтительным методом исследования [24]. При исследовании могут выявляться билатеральные периферически расположенные затемнения по типу «матового стекла», представляющие собой очаги криптогенной организующейся пневмонии, или затемнения по типу «матового стекла» с утолщением междолевой плевры в результате неспецифической интерстициальной пневмонии [10]. В тяжелых случаях требуется проведение бронхоскопии для исключения инфекционной природы процесса [10, 11].

Также описаны случаи легочного и внелегочного саркоидоподобного синдрома [8]. Состояние может протекать бессимптомно или проявляться легочными симптомами; возможно поражение глаз, миокарда или почек. Отмечаются случаи гиперкальциемии [8]. Подходы к диагностике и лечению данного спектра состояний совпадают с таковыми при пневмоните [8, 10].

При наличии у пациента только изменений на компьютерной томограмме (1-я степень) лечение необходимо приостановить и проводить мониторинг каждые 2–3 дня до улучшения симптоматики. При ухудшении симптоматики рекомендовано следовать схеме ведения пациентов со 2-й степенью токсичности.

Симптомы от легкой до умеренной степени (2-я степень): необходимо приостановить лечение и проводить ежедневный мониторинг, а также назначить 1–2 мг/кг в день метилпреднизолона с постепенной отменой при улучшении симптоматики; при дальнейшем ухудшении проводится лечение как при 3–4-й степени тяжести, что проявляется нарастающей гипоксией. В таком случае лечение необходимо полностью отменить и назначить пациенту 2–4 мг/кг в день метилпреднизолона. При сохранении симптомов или ухудшении состояния через 2 дня рекомендовано добавить некортикостероидные иммунодепрессанты [9, 10].

Ревматологические иоНЯ

Артралгия отмечается у 15% пациентов, находящихся на терапии ИКТИ. Воспалительный артрит отмечается у 1–7% пациентов и чаще возникает на фоне комбинированной терапии [8, 26, 27]. Артрит, поражающий крупные, средние или мелкие суставы, обычно сопровождается возникновением и других иоНЯ, обычно через 5 мес после начала лечения [8]. Процесс может протекать деструктивно и сохраняться после завершения лечения. Другие варианты ревматоидноподобной токсичности включают воспалительный миозит, рабдомиолиз, гигантоклеточный артериит и полимиалгический синдром [8]. Скрининговый анализ для исключения аутоиммунных заболеваний может помочь в дифференциальной диагностике аутоиммунных состояний и иоНЯ; инструментальные исследования позволяют исключить метастатическое поражение и оценить степень повреждения суставов. Консультация ревматолога оправдана у пациентов со средними и тяжелыми формами ревматологической токсичности [8, 11].

Неврологические иоНЯ

Неврологическая токсичность встречается менее чем у 5% пациентов, принимающих иммунотерапевтические препараты [10]. Наиболее распространенным симптомом является головная боль, однако возможно поражение как периферической, так и центральной нервной системы [28]. Менее чем у 1% пациентов могут отмечаться двигательные или чувствительные периферические нейропатии; в таких случаях следует исключить диабетическую нейропатию, патологию ШЖ или дефицит витамина B₁₂ [8, 9]. К другим периферическим нейротоксическим эффектам относят синдром, сходный с миастенией, при котором возможно поражение диафрагмы с нарушением дыхания, а также токсичность по типу фатального острого идиопатического полиневрита [6, 9].

Центральная токсичность может проявляться асептическим менингитом, аутоиммунным энцефалитом, поперечным миелитом и синдромом обратимой задней энцефалопатии [7, 8, 10, 28]. При обследовании по поводу подозрения на неврологические иоНЯ следует исключить инфекцию, метастатическое поражение или паранеопластический синдром путем проведения магнитно-резонансной томографии и спинальной пункции [8, 28]. Высокий уровень лимфоцитов в спинномозговой жидкости может свидетельствовать в пользу иммуноопосредованной этиологии, но не подтверждать ее наличие [10].

При наличии легкой симптоматики (1-я степень) лечение продолжают, при появлении новых симптомов или нарастании интенсивности прежних (2-я степень) необходимо приостановить терапию и назначить 0,5–1 мг/кг в день преднизолона, а при возникновении угрожающих жизни состояний или ограничении самообслуживания (3–4-я степень) лечение прекращается окончательно и назначается 1–2 мг/кг в день преднизолона. При подозрении на аутоиммунный энцефалит лечение необходимо сразу же прекратить вне зависимости от степени тяжести симптомов [9, 10].

иоНЯ со стороны органа зрения

Токсическое действие в отношении органа зрения встречается менее чем у 1% пациентов и проявляется конъюнктивитом, эписклеритом, кератитом, блефаритом и увеитом [8]. Медиана времени до проявления токсичности составляет 2 мес с момента начала лечения, указанные проявления чаще возникают на фоне терапии препаратами анти-CTLA-4 [9, 12]. Развитие увеита может приводить к фотофобии, нечеткости

Таблица 2. Частота иоНЯ на фоне иммунотерапевтических препаратов
Table 2. Frequency of immune-mediated adverse events associated with immunotherapeutic drugs

Препарат	Заболевание	Степень иоНЯ по СТСАЕ	Общая частота иоНЯ	Зуд	Сыпь	Диарея	Колит	Повышение АСТ	Повышение АЛТ	Гипотиреоз	Пневмонит
Ниволумаб (1-я линия) [32]	Меланома	Любая	82,1	18,8	25,9	19,2	1,3	3,8	3,8	8,6	1,3
		3–4-я	16,3	0	0,6	2,2	0,6	1,0	1,3	0	0,3
Ипилимумаб (1-я линия) [32]		Любая	86,2	35,4	32,8	33,1	11,6	3,5	3,9	4,2	1,6
		3–4-я	27,3	0,3	1,9	6,1	8,7	0,6	1,6	0	0,3
Ипилимумаб/ниволумаб (1-я линия) [32]		Любая	95,5	33,2	40,3	44,1	11,8	15,3	17,6	15,0	6,4
		3–4-я	55,0	1,9	4,8	9,3	7,7	6,1	8,3	0,3	1,0
Ниволумаб (1-я линия) [33]	Немелкоклеточный рак легкого	Любая	71,2	8,2	9,7	13,9	НД	8,6	7,1	6,4	2,6
		3–4-я	17,6	0	0,7	1,1	НД	2,6	2,6	0	1,5
Пембролизумаб (1-я линия) [34]		Любая	73,4	7,8	7,1	14,3	1,9	5,2	6,5	9,1	5,8
		3–4-я	26,6	0	0,6	3,9	1,3	1,3	0	0	2,6
Атезолизумаб (2-я линия) [35]		Любая	64,0	НД	НД	15,4	0,3	НД	НД	3,9	1,5
		3–4-я	14,8	НД	НД	0,7	0	НД	НД	НД	0,7
Ниволумаб (2–3-я линия) [36]	Почечно-клеточный рак	Любая	79,0	14,0	10,0	12,0	1,7	3,9	4,7	5,9	4,0
		3–4-я	19,0	0	0,5	1,0	0,7	1,7	1,5	0,2	1,0
Ниволумаб (≥2-й линии) [37]	Немелкоклеточный рак легкого	Любая	58,9	7,2	7,6	6,8	0	0,8	0,8	3,8	2,1
		3–4-я	13,1	0	0	0	0	0	0,4	0	0,8
Ниволумаб (≥4-й линии) [38]	Лимфома Ходжкина	Любая	88,8	10,0	16,3	10,0	0,8	5,0	3,8	5,8	2,6
		3–4-я	25,0	0	1,3	0	0,4	2,5	2,5	0	1,3
Атезолизумаб (≥2-й линии) [39]	Уротелиальная карцинома	Любая	69,4	10,0	7,4	7,7	1,0	3,2	4,0	6,0	2,3
		3–4-я	16,1	0	0	0	1,0	1,0	3,0	0	1,0
Пембролизумаб (2-я линия) [40]		Любая	60,9	19,5	10,9	9,0	2,3	5,3	5,3	6,4	4,1
		3–4-я	15,0	0	0,4	1,1	1,1	2,3	1,1	0	2,3
Ниволумаб (≥3-й линии) [41]	Рак желудка	Любая	42,7	9,1	5,8	7,0	1,0	3,3	2,1	3,0	0
		3–4-я	10,3	0	0	1,0	0	1,0	0	0	0

Примечание. СТСАЕ (Common Terminology Criteria for Adverse Events) – шкала токсичности.

зрения, боли и сухости глаз. При осмотре отмечается диффузное покраснение склер с белесоватым налетом [9].

Почечные иоНЯ

Нефротоксичность отмечается у 2% пациентов, получающих препараты анти-CTLA-4 или анти-PD-1, и у 5% пациентов, получающих комбинированную терапию [8]. Случаев нефротоксичности на фоне приема препаратов анти-PD-L1 не зарегистрировано. Токсичность возникает обычно через 3–10 мес терапии препаратами анти-PD-1 и через 2–3 мес терапии препаратами анти-CTLA-4 [8, 29]. Наиболее распространенными формами нефротоксичности являются острый интерстициальный нефрит, волчаночноподобный нефрит, гранулематозный нефрит, диффузный интерстициальный нефрит или нефропатия с минимальными изменениями [6, 29]. Поражение почек может быть бессимптомным или проявляться олигурией, гематурией и развитием периферических отеков [8].

Иммуноопосредованное поражение почек 1-й степени тяжести характеризуется повышением креатинина в 1,5 раза выше ВГН, 2-й степени – в 1,5–3 раза выше, 3-й степени – в 3–6 раза выше и 4-й степени – в 6 раз выше ВГН и более. При 1-й степени тяжести противоопухолевое лечение продолжают, при 2-й степени приостанавливают и при 3–4-й степени окончательно прекращают. Не требует назначения терапии 1-я степень тяжести, при 2–3-й степени рекомендовано назначение 0,5–1 мг/кг в день метилпреднизолонового эквивалента, при ухудшении состояния – 1–2 мг/кг в день преднизолона и прекращение иммуноопосредованной терапии. При 4-й степени тяжести необходимо назначить 1–2 мг/кг в день преднизолона [9, 10].

Гематологические иоНЯ

Анемия, которая встречается у 5% пациентов, принимающих ипилимумаб, и менее чем у 10% пациентов, получающих препараты анти-PD-1, может иметь гемолитический или иммуноопосредованный характер [10]. Также сообщается о случаях нейтропении, иммунной тромбоцитопенической пурпуры, истинной эритроцитарной аплазии, диссеминированного внутрисосудистого свертывания и приобретенной гемофилии типа А [7, 8, 10, 12, 30]. По этой причине перед каждым введением препарата следует оценивать общий анализ крови [10]. В случае цитопении следует исключить другие причины, включая желудочно-кишечное кровотечение, метастазирование в костный мозг, токсическое действие других лекарственных препаратов или гемолиз [8]. При неясном диагнозе следует рассмотреть возможность проведения биопсии костного мозга [11, 12].

средованный характер [10]. Также сообщается о случаях нейтропении, иммунной тромбоцитопенической пурпуры, истинной эритроцитарной аплазии, диссеминированного внутрисосудистого свертывания и приобретенной гемофилии типа А [7, 8, 10, 12, 30]. По этой причине перед каждым введением препарата следует оценивать общий анализ крови [10]. В случае цитопении следует исключить другие причины, включая желудочно-кишечное кровотечение, метастазирование в костный мозг, токсическое действие других лекарственных препаратов или гемолиз [8]. При неясном диагнозе следует рассмотреть возможность проведения биопсии костного мозга [11, 12].

Кардиоваскулярные иоНЯ

Кардиотоксичность может проявляться миокардитом, перикардитом, аритмиями и поперечной сердечной блокадой, первые возникшей сердечной недостаточностью, встречается менее чем у 1% пациентов и, по-видимому, чаще на фоне комбинированной терапии ИКТИ [8]. Перед началом иммунотерапии некоторые эксперты рекомендуют определять исходный уровень тропонина и натрийуретического пептида головного мозга, липидный профиль натошак и выполнить электрокардиографию [8]. Миокардит проявляется неспецифическими симптомами в сочетании с резким повышением уровня тропонина, нарушениями проводимости; возможно fulminantное течение [31]. При подозрении на кардиотоксическое действие следует немедленно госпитализировать пациента и обследовать на предмет других причин появления симптомов; показана неотложная консультация кардиолога [8].

Частота развития наиболее распространенных иоНЯ в зависимости от типа препарата представлена в табл. 2.

Механизм развития иммуноопосредованных иоНЯ

Несмотря на то, что иммунотерапия онкологических заболеваний представляет собой область активных исследований,

механизм возникновения иоНЯ на фоне данной терапии остается слабоизученным. PD-1/PD-L1 и CTLA-4 поддерживают толерантность иммунной системы в нормальных условиях за счет определенных механизмов и оказывают противоопухолевое действие различными способами. Поэтому неудивительно, что терапия препаратами анти-PD-1 и анти-CTLA-4 вызывает специфический спектр иоНЯ, хотя конкретный механизм возникновения этих иоНЯ остается неизвестным. Результаты исследований указывают на то, что иоНЯ возникают вследствие нарушения толерантности иммунной системы к собственным тканям, частично объясняемое антиген-специфичным Т-клеточным ответом, аутоантителами, воздействием В-лимфоцитов и цитокинов [42, 43]. Возможно, имеется взаимосвязь аутоантител и иоНЯ. Однако до сегодняшнего времени не проведено проспективного исследования иммунного профиля для оценки корреляции возникновения аутоантител и аутоиммунных токсических эффектов. Таким образом, остается неясным, являются ли механизмы, лежащие в основе развития иоНЯ на фоне терапии иИКТ, отличными от патогенетических механизмов классических аутоиммунных заболеваний. Недавно проведенное R. Das и соавт. исследование продемонстрировало, что ранние изменения В-лимфоцитов могут позволить выявить пациентов с повышенным риском иоНЯ, а терапевтические стратегии, основанные на воздействии на В-лимфоциты, потенциально могут снизить проявления токсичности в этой группе пациентов [44]. Кроме того, важную роль в возникновении иоНЯ играют уровни цитокинов, которые могут служить прогностическими биомаркерами. Например, в одном исследовании продемонстрировано, что исходный уровень интерлейкина-17 в крови позволяет прогнозировать токсичность ипилимумаба у пациентов с меланомой [45]. В ходе другого исследования продемонстрирована связь уровня индуцируемых интерфероном γ хемокинов CXCL-9 и CXCL-10 в сыворотке крови с развитием иоНЯ [46].

Следует отметить, что остается неясной роль генетических и эпигенетических, средовых факторов, кишечной микробиоты и иммунного статуса пациентов в развитии иоНЯ на фоне терапии иИКТ. Неясно, являются ли исходные аутоиммунные состояния предрасполагающими к возникновению иоНЯ и/или способствующими их развитию. Генетическая предрасположенность является ключевым фактором в формировании предрасположенности к развитию аутоиммунных процессов.

Определенные гаплотипы главного комплекса гистосовместимости человека (HLA) и полиморфизмы регуляторных генов иммунной системы, таких как CTLA4 и PD-1, связаны с широким спектром классических аутоиммунных заболеваний и, вероятно, играют важную роль в развитии иоНЯ [47, 48].

Например, маркеры HLA DQ8 и DR53 связаны с развитием лимфоцитарного гипопаратиреоза [49]. В ходе другого исследования обнаружено преобладание HLA-DR4 у пациентов, получавших препараты анти-PD-1 или анти-PD-L1, у которых развился аутоиммунный инсулинзависимый СД [50]. Несмотря на эти наблюдения, необходимо проведение исследований более крупных масштабов для выявления генетических взаимосвязей с развитием иоНЯ.

Помимо генетических факторов активно изучается роль микробиоты кишечника в поддержании иммунного гомеостаза и развитии реакции организма и токсичности в результате применения иИКТ. В. Routy и соавт. продемонстрировали, что использование антибиотиков связано с худшим ответом на применение блокаторов PD-1 [51]. Авторы провели оценку влияния антибиотикотерапии у пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легких (n=140), почечно-клеточным раком (n=67) и уротелиальной карциномой (n=42), получавших моноклональные антитела к PD-1/PD-L1 после одного или нескольких ранее проведенных курсов терапии: 69 (28%) пациентам из 249 назначались антибиотики (β -лактамы, антибиототики, фторхинолоны или макролиды) в течение 2 мес до или 1 мес после первого введения моноклональных антител к PD-1/PD-L1 (в связи с мочевого, легочной или одонтогенной инфекцией). Выживаемость без прогрессирования заболевания и общая выживаемость в группе пациентов, получавших антибиотикотерапию, значительно ниже, чем у пациентов, не принимавших антибиотики (медиана выживаемости без прогрессирования: без антибиотиков –

4,1 мес, с антибиотиками – 3,5 мес; $p=0,017$; медиана общей выживаемости – 20,6 и 11,5 мес соответственно; $p<0,001$). Выживаемость без прогрессирования заболевания и/или общая выживаемость меньше в группе получавших антибиотикотерапию пациентов при анализе подгрупп в зависимости от типа опухоли: немелкоклеточный рак легких (медиана общей выживаемости – 15,3 и 8,3 мес с антибиотиками и без соответственно; $p=0,001$), почечно-клеточный рак (медиана выживаемости без прогрессирования заболевания: без антибиотиков – 7,4 мес, с антибиотиками – 4,3 мес; $p=0,012$) [51].

Показано также, что исходная микробиота кишечника, обогащенная бактериями *Faecalibacterium* и другими бактериями типа *Firmicute*, связана с положительным клиническим ответом на применение ипилимумаба и более частым возникновением вызванного применением ипилимумаба колита [52]. В данное исследование проспективным образом включены 26 пациентов с метастатической меланомой, получавших лечение ипилимумабом. В ходе анализа исходного состава микробиоты выделены 3 группы пациентов: кластеры А, В и С. В составе микробиоты пациентов, принадлежащих кластеру А (n=12 в исходной точке), преобладали *Faecalibacterium* и другие бактерии типа *Firmicutes* (неклассифицированные *Ruminococcaceae*, *Clostridium* XIVa и *Blautia*). Микробиота пациентов кластера В (n=10 в исходной точке) богата бактериями рода *Bacteroides*, кластера С (n=4 в исходной точке) – бактериями рода *Prevotella*. У пациентов кластера А отмечалась большая выживаемость без прогрессирования заболевания по сравнению с пациентами кластера В ($p=0,0039$) и, в меньшей степени, большая общая выживаемость ($p=0,051$). Большинство (80% из 22 пациентов кластера В) получали в дальнейшем курсы лечения, включая препараты анти-PD-1 в 50% случаев, в то время как среди пациентов кластера А 58% получали последующие курсы лечения, и лишь 25% из них получали препараты анти-PD-1. Среди пациентов кластера А выше доля длительного клинического улучшения (8/12; 67%) по сравнению с пациентами кластера В (0/10; $p=0,0017$) [52].

Повышенное содержание в составе микробиоты кишечника бактерий, принадлежащих к *Bacteroidetes* phylum, коррелировало с резистентностью к развитию колита, вызванного применением анти-CTLA-4-препаратов [53]. Роль микробиоты кишечника в развитии иоНЯ, связанных с применением препаратов анти-PD-1/PD-L1, остается малоизученной.

Основным препятствием на пути понимания биологии иоНЯ и механизмов их развития становится отсутствие возможности изучения процессов на доклиническом уровне на мышинных моделях, которые могли бы соответствовать аутоиммунной токсичности, наблюдаемой у пациентов. В настоящее время наущной потребностью является разработка преclinical модели мышинной модели опухоли с использованием линий, склонных к аутоиммунным реакциям животных [54, 55].

Подходы к лечению иоНЯ в клинической практике

Оптимальное лечение иоНЯ основывается на клиническом опыте, так как до настоящего времени не проведено проспективных клинических исследований для оценки наилучших стратегий их лечения. Существуют данные о том, что раннее вмешательство при возникновении иоНЯ позволяет уменьшить их степень тяжести и продолжительность [56]. Таким образом, основные принципы оптимального лечения иоНЯ преимущественно заключаются в их раннем выявлении и рациональном применении иммуносупрессивных препаратов. Для достижения этих целей необходимо внедрение в клиническую практику определенных элементов, включая обучение пациентов и медицинских работников, разработку чек-листов по лабораторным показателям для выявления признаков иоНЯ, тесное взаимодействие специалистов различного профиля, а также включение иоНЯ в дифференциально-диагностические алгоритмы [57].

Дифференциальная диагностика

При возникновении иоНЯ на фоне иммунотерапии следует рассматривать 3 возможных этиологии явления: прогрессирование заболевания, случайное событие, включая инфекцию, и связанная с иммунотерапией токсичность, т.е. иоНЯ. Врачи-

онкологи всегда должны учитывать, что наиболее распространенные НЯ связаны с прогрессированием заболевания. Это можно объяснить несколькими причинами. Во-первых, инфльтрация иммунными клетками, вызванная применением иммунотерапевтических препаратов, может способствовать воспалительной реакции вокруг опухолевой ткани и различным вариантам токсичности, в зависимости от расположения опухоли. Во-вторых, не все онкологи хорошо знакомы с проявлениями иммуноопосредованной токсичности, в связи с чем существует высокий риск неверной диагностики прогрессирования заболевания у пациентов с иоНЯ, что может ухудшать прогноз вследствие их несвоевременного лечения. Дифференциальная диагностика иоНЯ и прогрессирования заболевания часто затруднительна, если не наблюдается дополнительных или прогрессирующих опухолевых очагов [58]. В таких случаях может помочь только цитологическое или гистологическое исследование. Таким образом, появление любых новых симптомов требует исследования опухоли на предмет прогрессирования заболевания. В то же время всегда следует рассматривать возможность возникновения иоНЯ, особенно если результаты обследований указывают на стабильное течение опухолевого процесса.

Заключение

Внедрение в клиническую практику ИКТИ вызвало революцию в лечении онкологических заболеваний и улучшило прогноз и исходы при многих злокачественных новообразованиях. В то же время чрезвычайно важной клинической задачей является контроль специфических НЯ, развивающихся на

фоне терапии ИКТИ. В связи с тем, что иоНЯ могут поражать любой орган, их диагностика часто бывает затруднительной и требует постоянного высокого уровня настороженности. При лечении пациентов необходимо принимать во внимание возможность развития иоНЯ, как редких, так и распространенных, и тщательно подходить к диагностике и оценке тяжести таких состояний.

Очень важно исключить вторичные причины наблюдаемых симптомов, включая прогрессирование онкологического заболевания. В связи с потенциальной фатальностью и возможным фульминантным прогрессированием иоНЯ необходимы своевременное распознавание и лечение данных состояний. Стратегии лечения должны разрабатываться совместно специалистами узкого профиля и лечащим врачом-онкологом или гематологом. Пациенты с мультисистемной или тяжелой иммуноопосредованной токсичностью должны направляться в центры оказания высокоспециализированной медицинской помощи. Стандартом лечения является иммуносупрессивная терапия кортикостероидами, но в некоторых случаях необходимо добавление дополнительных иммуносупрессантов. Положительное влияние на исход оказывают своевременное консультирование у узких специалистов, раннее начало иммуносупрессивной терапии и отлаженное взаимодействие между специалистами различных клинических направлений.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Литература/References

- Kruger S, Ilmer M, Kobold S, et al. Advances in cancer immunotherapy 2019 – latest trends. *J Exp Clin Cancer Res*. 2019;38(1):268. DOI:10.1186/s13046-019-1266-0
- Pauken KE, Dougan M, Rose NR, et al. Adverse Events Following Cancer Immunotherapy: Obstacles and Opportunities. *Trends Immunol*. 2019;40(6):511-23. DOI:10.1016/j.it.2019.04.002
- Das S, Johnson DB. Immune-related adverse events and anti-tumor efficacy of immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer*. 2019;7(1):306. DOI:10.1186/s40425-019-0805-8
- Wolchok JD, Saenger Y. The mechanism of anti-CTLA-4 activity and the negative regulation of T-cell activation. *Oncologist*. 2008;13:2-9.
- Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010;363(8):711-23.
- Naidoo J, Page DB, Li BT, et al. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Ann Oncol*. 2015;26(12):2375-91.
- Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *Eur J Cancer*. 2016;54:139-48.
- Puzanov I, Diab A, Abdallah K, et al. Society for Immunotherapy of Cancer Toxicity Management Working Group. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer*. 2017;5(1):95.
- Weber JS, Köhler KC, Hauschild A. Management of immunerelated adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *J Clin Oncol*. 2012;30(21):2691-7.
- Friedman CF, Proverbs-Singh TA, Postow MA. Treatment of the immune-related adverse effects of immune checkpoint inhibitors: a review. *JAMA Oncol*. 2016;2(10):1346-53.
- Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. National Comprehensive Cancer Network. Management of immunerelated adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2018;36(20):2177-85.
- Postow MA. Managing immune checkpoint-blocking antibody side effects. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2015:76-83.
- Marin-Acevedo JA, Harris DM, Burton MC. Immunotherapy-induced colitis: an emerging problem for the hospitalist. *J Hosp Med*. 2018;13(6):413-8.
- Gupta A, De Felice KM, Loftus EV Jr, Khanna S. Systematic review: colitis associated with anti-CTLA-4 therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(4):406-17.
- Kim KW, Ramaiya NH, Krajewski KM, et al. Ipilimumab associated hepatitis: imaging and clinicopathologic findings. *Invest New Drugs*. 2013;31(4):1071-7.
- Friedman CF, Clark V, Raikhel AV, et al. Thinking critically about classifying adverse events: incidence of pancreatitis in patients treated with nivolumab plus ipilimumab. *J Natl Cancer Inst*. 2017;109(4).
- Поддубская Е.В., Сечкаева М.И., Гурьянова А.А. Эндокринологические осложнения ингибиторов контрольных точек иммунитета: результаты одноцентрового исследования. *Сеченовский вестник*. 2019;10(4):4-11 [Poddubskaya EV, Sekacheva MI, Guryanova AA. Endocrine adverse events of immune checkpoint inhibitors: results of a single-center study. *Sechenov Medical Journal*. 2019;10(4):4-11 (in Russian)]. DOI:10.47093/22187332.2019.4.4-11
- Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, et al. Incidence of endocrine dysfunction following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2018;4(2):173-82.
- Osorio JC, Ni A, Chaff J, et al. Antibody-mediated thyroid dysfunction during T-cell checkpoint blockade in patients with non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2017;28(3):583-9.
- Weber JS, Yang JC, Atkins MB, Disis ML. Toxicities of immunotherapy for the practitioner. *J Clin Oncol*. 2015;33(18):2092-9.
- Iwama S, De Remigis A, Callahan MK, et al. Pituitary expression of CTLA-4 mediates hypophysitis secondary to administration of CTLA-4 blocking antibody. *Sci Transl Med*. 2014;6(230):230-45.
- Faje A. Immunotherapy and hypophysitis: clinical presentation, treatment, and biologic insights. *Pituitary*. 2016;19(1):82-92.
- Hughes J, Vudattu N, Szol M, et al. Precipitation of autoimmune diabetes with anti-PD-1 immunotherapy. *Diabetes Care*. 2015;38(4):55-7.
- Naidoo J, Wang X, Woo KM, et al. Pneumonitis in patients treated with anti-programmed death-1/programmed death ligand 1 therapy. *J Clin Oncol*. 2017;35(7):709-17.
- Денисова Е.С., Ардзинба М.С., Лактионов К.К., и др. Клинический случай иммуноопосредованного пневмонита после комбинированного лечения немелкоклеточного рака легкого. *Медицинский совет*. 2020;9:258-64 [Denisova ES, Ardzhinba MS, Laktionov KK. A case report of immune-related pneumonitis after combined treatment of non small cell lung cancer. *Meditsinskiy sovet*. 2020;9:258-64 (in Russian)].
- Suarez-Almazor ME, Kim ST, Abdel-Wahab N, Diab A. Immune-related adverse events with use of checkpoint inhibitors for immunotherapy of cancer. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(4):687-99.
- Naidoo J, Cappelli LC, Forde PM, et al. Inflammatory arthritis: a newly recognized adverse event of immune checkpoint blockade. *Oncologist*. 2017;22(6):627-30.
- Cuzzubbo S, Javeri F, Tissier M, et al. Neurological adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: review of the literature. *Eur J Cancer*. 2017;73:1-8.
- Wanchoo R, Karam S, Uppal NN, et al. Cancer and Kidney International Network Workgroup on Immune Checkpoint Inhibitors. Adverse renal effects of immune checkpoint inhibitors: a narrative review. *Am J Nephrol*. 2017;45(2):160-9.
- Лактионов К.К., Саранцева К.А., Юдин Д.И., и др. Трехлетние результаты применения ниволумаба у больных с немелкоклеточным раком легкого в клинической практике национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина. *Медицинский совет*. 2019;19:16-21 [Laktionov KK, Sarantseva KA, Yudin DI, et al. Three-year results of application of nivolumab in patients with non-small cell lung cancer in clinical practice of the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center. *Meditsinskiy sovet*. 2019;19:16-21 (in Russian)].
- Johnson DB, Balko JM, Compton ML, et al. Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade. *N Engl J Med*. 2016;375(18):1749-55.
- Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med*. 2015;373(1):23-34.
- Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L, et al. First-line nivolumab in stage IV or recurrent non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2017;376(25):2415-26.
- Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1823-33.
- Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomized controlled trial. *Lancet*. 2017;389:255-65.
- Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2015;373(19):1803-13.
- Ferris RL, Blumenschein G Jr, Fayette J, et al. Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1856-67.

38. Younes A, Santoro A, Shipp M, et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17:1283-94.
39. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*. 2016;387:1909-20.
40. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med*. 2017;376(11):1015-26.
41. Kang YK, Boku N, Satoh T, et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;390(10111):2461-71.
42. Oh DY, Cham J, Zhang L, et al. Immune Toxicities Elicited by CTLA-4 Blockade in Cancer Patients Are Associated with Early Diversification of the T-cell Repertoire. *Cancer Res*. 2017;77(6):1322-30. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-16-2324
43. Osorio JC, Ni A, Chaff JE, et al. Antibody-mediated thyroid dysfunction during T-cell checkpoint blockade in patients with non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2017;28(3):583-9. DOI:10.1093/annonc/mdw640
44. Das R, Bar N, Ferreira M, et al. Early B cell changes predict autoimmunity following combination immune checkpoint blockade. *J Clin Invest*. 2018;128(2):715-20. DOI:10.1172/JCI96798
45. Tarhini AA, Zahoor H, Lin Y, et al. Baseline circulating IL-17 predicts toxicity while TGF- β 1 and IL-10 are prognostic of relapse in ipilimumab neoadjuvant therapy of melanoma. *J Immunother Cancer*. 2015;3:39. DOI:10.1186/s40425-015-0081-1
46. Khan S, Khan SA, Luo X, et al. Immune dysregulation in cancer patients developing immune-related adverse events. *Br J Cancer*. 2019;120(1):63-8. DOI:10.1038/s41416-018-0155-1
47. Lee J, Phong B, Egloff AM, Kane LP. TIM polymorphisms – genetics and function. *Genes Immun*. 2011;12(8):595-604. DOI:10.1038/gene.2011.75
48. Sharpe AH, Wherry EJ, Ahmed R, Freeman GJ. The function of programmed cell death 1 and its ligands in regulating autoimmunity and infection. *Nat Immunol*. 2007;8(3):239-45. DOI:10.1038/ni1443
49. Heaney AP, Sumrell B, Rajalingam R, et al. HLA Markers DQ8 and DR53 Are Associated With Lymphocytic Hypophysitis and May Aid in Differential Diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(11):4092-7. DOI:10.1210/jc.2015-2702
50. Stamatouli AM, Quandt Z, Perdigoto AL, et al. Collateral Damage: Insulin-Dependent Diabetes Induced With Checkpoint Inhibitors. *Diabetes*. 2018;67(8):1471-80. DOI:10.2337/dbi18-0002
51. Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science*. 2018;359(6371):91-7. DOI:10.1126/science.aan3706
52. Chaput N, Lepage P, Coutzac C, et al. Baseline gut microbiota predicts clinical response and colitis in metastatic melanoma patients treated with ipilimumab. *Ann Oncol*. 2017;28(6):1368-79. DOI:10.1093/annonc/mdx108
53. Vétizou M, Pitt JM, Daillière R, et al. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. *Science*. 2015;350(6264):1079-84. DOI:10.1126/science.aad1329
54. Young A, Quandt Z, Bluestone JA. The Balancing Act between Cancer Immunity and Autoimmunity in Response to Immunotherapy. *Cancer Immunol Res*. 2018;6(12):1445-52. DOI:10.1158/2326-6066
55. Wei SC, Duffy CR, Allison JP. Fundamental Mechanisms of Immune Checkpoint Blockade Therapy. *Cancer Discov*. 2018;8(9):1069-86. DOI:10.1158/2159-8290.CD-18-0367
56. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010;363(8):711-23. DOI:10.1056/NEJMoa1003466
57. Champiat S, Lambotte O, Barreau E, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol*. 2016;27(4):559-74. DOI:10.1093/annonc/mdv623
58. Grimm MQ, Oppel-Heuchel H, Foller S. Treatment with PD-1/PD-L1 and CTLA-4 immune checkpoint inhibitors: Immune-mediated side effects. *Urologe A*. 2018;57(5):543-51. DOI:10.1007/s00120-018-0635-1

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.10.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 12.07.2021



OMNIDOCTOR.RU

Новое моноклональное антитело к CD38 изатуксимаб в терапии множественной миеломы: эффективность и безопасность

К.Э. Затолочина^{✉1}, С.К. Зырянов^{1,2}, Е.А. Ушкалова¹

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница №24» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

В статье рассматривается место моноклональных антител к CD38 в терапии множественной миеломы (ММ). Особое внимание уделяется препарату изатуксимаб, впервые зарегистрированному в России в 2020 г. в комбинации с помалидомидом и дексаметазоном для лечения взрослых пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ММ, которые ранее получали как минимум 2 линии терапии, включая леналидомид и ингибиторы протеасом. Обсуждаются опубликованные данные исследований изатуксимаба, где демонстрируются его клиническая эффективность и безопасность в сочетании со стандартными схемами терапии рецидивирующей/рефрактерной ММ.

Ключевые слова: CD38, антитела, изатуксимаб, множественная миелома

Для цитирования: Затолочина К.Э., Зырянов С.К., Ушкалова Е.А. Новое моноклональное антитело к CD38 изатуксимаб в терапии множественной миеломы: эффективность и безопасность. Современная Онкология. 2021; 23 (2): 327–331.

DOI: 10.26442/18151434.2021.2.200926

REVIEW

Isatuximab, a novel anti-CD38 monoclonal antibody in the treatment of multiple myeloma: efficacy and safety

Karina E. Zatolochina^{✉1}, Sergey K. Zyryanov^{1,2}, Elena A. Ushkalova¹

¹'Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia;

²City Clinical Hospital №24, Moscow, Russia

Abstract

The article discusses the place of CD38 antibodies in the treatment of multiple myeloma (MM). Special emphasis is put of isatuximab. In 2020, isatuximab in combination with pomalidomide and dexamethasone was approved in Russia for the treatment of adult patients with MM who have received at least two lines therapies, including lenalidomide and a proteasome inhibitor. The published data from studies of isatuximab, demonstrating its clinical efficacy and safety in combination with standard treatment regimens for recurrent/refractory MM, are discussed.

Keywords: CD38, antibody, isatuximab, multiple myeloma

For citation: Zatolochina KE, Zyryanov SK, Ushkalova EA. Isatuximab, a novel anti-CD38 monoclonal antibody in the treatment of multiple myeloma: efficacy and safety. Journal of Modern Oncology. 2021; 23 (2): 327–331. DOI: 10.26442/18151434.2021.2.200926

Введение

Множественная миелома (ММ) – злокачественное новообразование, характеризующееся мультифокальной пролиферацией неопластических плазматических клеток, ассоциированное с секрецией моноклонального иммуноглобулина, составляющее 13% среди гемопоэтических опухолей и примерно 1% всех злокачественных новообразований. Заболеваемость ММ в России на 2018 г. оценивается в 2,8 случая на 100 тыс. населения с ежегодным выявлением более 4 тыс. новых случаев [1]. В последнее 2 десятилетия терапевтические возможности лечения ММ быстро расширились. К традиционному арсеналу, включающему кортикостероиды, алкилирующие агенты и антрациклины, наряду с высокодозной химиотерапией и аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток добавилось несколько новых

классов препаратов, таких как ингибиторы протеасом и иммуномодулирующие препараты. Вместе с тем невозможность эрадикации опухолевого клона и неминуемость развития рецидивов у большинства пациентов обуславливают неблагоприятный прогноз при ММ. Для пациентов, резистентных как к леналидомиду, так и к ингибиторам протеасом, предполагаемая медиана общей выживаемости (ОВ) составляет всего 15 мес, в связи с чем одной из наиболее сложных задач в лечении ММ остается определение наилучшего варианта для пациентов при утрате клинического ответа на терапию.

Моноклональные антитела к CD38

Эффективной и многообещающей группой препаратов, которая в последние годы существенно изменила тактику лечения как впервые диагностированной (ВДММ), так и рефрак-

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Затолочина Карина Эдуардовна – канд. мед. наук, доц. каф. общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО РУДН. ORCID: 0000-0003-0925-0623

Зырянов Сергей Кенсаринович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО РУДН, зам. глав. врача ГБУЗ ГКБ №24. ORCID: 0000-0002-6348-6867

Ушкалова Елена Андреевна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО РУДН. ORCID: 0000-0003-4165-1726

[✉]Karina E. Zatolochina – Cand. Sci. (Med.), Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University). ORCID: 0000-0003-0925-0623

Sergey K. Zyryanov – D. Sci. (Med.), Prof., Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University); City Clinical Hospital №24. ORCID: 0000-0002-6348-6867

Elena A. Ushkalova – D. Sci. (Med.), Prof., Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University). ORCID: 0000-0003-4165-1726

терной/рецидивирующей ММ (PPMM), стали моноклональные антитела (МА). В 2015 г. Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (FDA) для лечения ММ были одобрены даратумумаб (анти-CD38) и элотузумаб (антитело, обладающее на сигнальную молекулу активации лимфоцитов SLAMF7), а позднее, в 2020 г., – изатуксимаб (анти-CD38). Выбор CD38 в качестве потенциальной терапевтической мишени обусловлен его выраженной экспрессией при различных гематологических злокачественных новообразованиях [2]. CD38, обладая несколькими функциями, включая сигнальную и ферментативную, выражено экспрессируется в терминально дифференцированных нормальных и злокачественных плазматических клетках. Противоопухолевый эффект МА к CD38 связан со множеством механизмов, включая их способность индуцировать прямой апоптоз CD38+ клеток, антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность (АТЗЦ), комплементзависимую цитотоксичность (КЗЦ), антителозависимый клеточный фагоцитоз (АТЗФ) опсонизированных CD38+ клеток, иммуномодуляцию за счет уменьшения регуляторных Т- и В-клеток, а также супрессорных клеток миелоидного происхождения [2].

Даратумумаб

Даратумумаб явился первым в своем классе МА к человеческому иммуноглобулину (Ig)G1 κ , которое с высокой аффинностью связывается с белком CD38, высокоэкспрессируемым на поверхности опухолевых плазматических клеток, и индуцирует их гибель [3]. Заявленная эффективность в дополнение к доказанной безопасности и высокой клинической пользе в комбинации с другими методами лечения ММ привела к нескольким одобрениям FDA и Европейского агентства лекарственных средств даратумумаба для лечения пациентов с ММ.

В ранних фазах исследований монотерапии даратумумабом продемонстрированы благоприятный профиль безопасности и обнадеживающая эффективность в отношении выживаемости при PPMM [4–6].

Результаты рандомизированных исследований III фазы даратумумаба и дексаметазона в сочетании с бортезомибом, леналидомидом, карфилзомибом в терапии PPMM [7–12] подтвердили значительное улучшение общей частоты ответа (ОЧО) и выживаемости без прогрессирования (ВБП) заболевания.

В исследовании III фазы POLLUX (NCT02076009) даратумумаб изучался в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном (D-Rd) в сравнении только с леналидомидом и дексаметазоном (Rd) при PPMM. В исследование были рандомизированы 569 пациентов (D-Rd, n=286; Rd, n=283). В ходе 4-летнего последующего анализа POLLUX при медиане наблюдения 51,3 мес D-Rd значительно и достоверно увеличивал ВБП по сравнению с Rd (медиана 45,8 мес против 17,5 мес; отношение рисков – ОР 0,43; 95% доверительный интервал – ДИ 0,35–0,54; $p<0,0001$) [7–11].

В исследовании CASTOR (NCT02136134) фазы III, где оценивали даратумумаб в комбинации с бортезомибом и дексаметазоном (D-Vd) по сравнению с одним бортезомибом и дексаметазоном (Vd), уровень ВБП через 12 мес составил 60,7% в группе D-Vd по сравнению с 26,9% в контрольной группе. Кроме того, ОЧО была выше в группе D-Vd по сравнению с контрольной группой (82,9% против 63,2%) [7].

В исследовании фазы II SIRIUS у пациентов с ММ, резистентной к ингибиторам протеасом и иммуномодулирующим препаратам (в среднем 5 линий предшествующей терапии: бортезомиб – 99%, леналидомид – 99%, помалидомид – 63%, карфилзомиб – 50% пациентов) ОЧО составила 29,2% (n=106). Время до ответа и медиана ВБП составили 1,0 и 3,7 мес соответственно. Общая 12-месячная выживаемость составила 64,8%, а медиана ОВ – 17,5 мес [3]. Монотерапия даратумумабом в дозе 16 мг/кг в целом в клинических испытаниях переносилась хорошо. Наиболее частыми нежелательными явлениями (НЯ) были инфузионные реакции (ИР). Другими часто сообщаемыми НЯ были диарея (14%), инфекция верхних дыхательных путей (17%) и одышка (14%). Серьезные НЯ наблюдались у 33% пациентов. В исследовании II фазы ИР наблюдались у 42,5% пациентов, получавших даратумумаб в дозе 16 мг/кг, большинство из них было 1 или 2-й сте-

пени тяжести во время 1-й инфузии. Другими наиболее частыми ($\geq 20\%$) НЯ были усталость (39,6%), анемия (33,0%), тошнота (29,2%), тромбоцитопения (25,5%), боль в спине (22,6%), нейтропения (22,6%) и кашель (20,8%) [3].

В России даратумумаб был зарегистрирован в 2017 г. (РУ ЛП-004367) и может применяться в следующих схемах: в составе комбинированной терапии в индукции у пациентов с ВДММ, подходящих для трансплантации; у пациентов с ВДММ, не подходящих для трансплантации; у пациентов с ММ, получавших 1 предшествующую линию терапии; в монотерапии у пациентов с PPMM, ранее получавших иммуномодулирующие препараты и ингибиторы протеасом.

Изатуксимаб

Изатуксимаб – новое антитело к CD38, которое избирательно связывается со специфическим эпитопом CD38 [13]. Изатуксимаб, как и даратумумаб, может воздействовать на опухолевые клетки с помощью комбинации механизмов, включая АТЗЦ, АТЗФ, КЗЦ. На доклинических моделях было показано, что, так же как и даратумумаб, изатуксимаб проявляет иммуномодулирующие эффекты за счет уменьшения количества регуляторных Т-клеток. Однако по сравнению с другими анти-CD38 антителами изатуксимаб также может вызывать прямой апоптоз посредством Fc-независимого механизма и является мощным ингибитором ферментативной активности CD38, которая может влиять на передачу сигналов Ca²⁺ (табл. 1) [2].

В 2019 г. на ежегодном собрании Американского общества клинической онкологии и Европейского общества гематологии были представлены первоначальные положительные результаты многоцентрового рандомизированного исследования III фазы ICARIA-MM (NCT02990338), сообщающие о преимуществах комбинации изатуксимаба с помалидомидом и дексаметазоном (I-Pd) в сравнении с помалидомидом и дексаметазоном (Pd) у пациентов с PPMM [14, 15]. В исследование были включены в общей сложности 307 пациентов, у которых медиана числа линий предшествующей терапии была 3 (диапазон 2–11), из которых 94% были резистентными к леналидомиду, 60% – к леналидомиду при последней линии терапии, 77% – к ингибиторам протеасом и 72% – к ингибиторам протеасом и леналидомиду. Изатуксимаб вводился в дозе 10 мг/кг внутривенно каждую неделю в течение первых 4 нед, затем каждые 2 нед, пероральный помалидомид – в дозе 4 мг в дни 1–21 каждого цикла и дексаметазон перорально или внутривенно в дозе 40 мг (20 мг для пациентов ≥ 75 лет) в 1, 8, 15 и 22-й дни в каждом цикле. Исследование показало, что I-Pd увеличивал ВБП на 5 мес по сравнению с Pd (ОР 0,596; 11,53 мес против 6,47 мес; 95% ДИ 0,44–0,81; $p=0,001$), и ОЧО также была значительно выше для I-Pd по сравнению с Pd (60% против 35%; $p<0,0001$). Триплетный режим также продемонстрировал значительно более высокую частоту очень хорошего частичного ответа (ОХЧО) и большую продолжительность ответа по сравнению с группой Pd (32% против 9%; $p<0,0001$). В промежуточном анализе медиана ОВ не была достигнута ни в одной из групп лечения (ОР 0,687; 95% ДИ 0,461–1,023; $p=0,0631$). Пациенты в группе I-Pd имели бо-

Таблица 1. Механизм действия антител к CD38
(N. van de Donk и соавт. в модификации) [2]
Table 1. Mechanisms of action of CD38 antibodies [2]

МА	Изатуксимаб	Даратумумаб
Происхождение, изотип	Химерный IgG1 κ	Человеческий IgG- κ
КЗЦ	+	+++
АТЗЦ	++	++
АТЗФ	++	+++
Прямой апоптоз	++	-
Апоптоз, обусловленный перекрестным связыванием	+++	+++
Модулирующая экзоферментная функция	+++	+

более глубокие ответы, чем пациенты в группе Pd, что коррелировало с более длительными ВБП и ОВ. Медиана времени до наступления частичного ответа или более лучшего ответа составила 35 и 58 дней соответственно [14]. Выявлена большая эффективность у пациентов в группе I-Pd с почечной недостаточностью (ПН) против группы Pd [16]: медиана ВБП у пациентов с ПН составила 9,5 и 3,7 мес (ОР 0,5), ОЧО – 56 и 24,5%, частота полных почечных ответов – 71,9 и 38,1%, частота устойчивых полных почечных ответов (длительностью >60 дней) – 31,3 и 19% соответственно. Триплет I-Pd продемонстрировал превосходство по эффективности в группе высокого цитогенетического риска: медиана ВБП – 7,5 и 3,7 мес (ОР 0,66; 95% ДИ 0,30–1,28), ОР для ВБП у пациентов с высоким цитогенетическим риском статистически не отличалось от ОР (0,62) для пациентов со стандартным цитогенетическим риском ($p=0,999$) [17]. Также выявлена лучшая эффективность триплета I-Pd по сравнению с Pd у пациентов с экстрамедуллярными плазмодитомами: 12-месячная ОВ составила 71 и 23% соответственно, а частота объективного ответа – 50 и 10% соответственно [18].

Добавление изатуксимаба к схеме терапии не сопровождалось увеличением частоты отмены терапии и изменениями в качестве жизни (по опроснику QLQ-30) [16]; а в обеих прогностически неблагоприятных подгруппах пациентов с РРММ (тяжело предлеченных – более 3 линий предшествующей терапии и у пациентов с ПН) качество жизни, связанное с состоянием здоровья, лучше поддерживалось на триплете I-Pd по сравнению с дуплетом Pd [19].

Отдельного внимания заслуживает анализ данных не только эффективности, но и безопасности комбинации I-Pd у пациентов с ПН, так как нарушения функций почек часто встречаются в популяции пациентов с ММ и связаны как с самим заболеванием, так и с назначаемой терапией. Согласно данным подгруппового анализа в исследовании ICARIA-MM [16] у пациентов с ПН медиана полученных циклов терапии не отличалась от таковой у пациентов без ПН и составила соответственно 10 циклов (1–18) против 10 циклов (1–19) [16]. Частота НЯ, впервые возникших или ухудшившихся после начала исследуемой терапии ≥ 3 -й степени тяжести, была сравнимой у пациентов с ПН и без нее (90,7% против 86%) в группе пациентов, получавших I-Pd. В целом в группе пациентов, получающих I-Pd, частота серьезных НЯ, впервые возникших или

ухудшившихся во время лечения, была выше, чем в группе Pd (77,8% против 59,6%). Однако показатели событий на 1 пациент-год, скорректированные на длительность экспозиции (длительность терапии), близки в обеих группах пациентов (I-Pd – 1,90, Pd – 1,94).

Превосходство комбинации с изатуксимабом по ВБП отмечено во всех изучаемых подгруппах (включая группы неблагоприятного прогноза: пациенты с высоким цитогенетическим риском, старше 75 лет, с нарушением функции почек, с наличием экстрамедуллярных плазмодитом, рефрактерные к леналидомиду, рефрактерные к леналидомиду и к ингибиторам протеасом), а также пациентов из Восточной Азии (включая пациентов из Японии) [17–22]. ИР на изатуксимаб были зарегистрированы у 38,2% пациентов, из них 2,6% относились к 3–4-й степени. НЯ 3-й степени наблюдались у 86,8% пациентов, получавших I-Pd, по сравнению с 70,5% пациентов, получавших контроль. Наиболее частыми НЯ 3-й степени были инфекции и нейтропения. Частота полной отмены терапии вследствие НЯ, связанных с лечением, была выше в группе Pd по сравнению с I-Pd: 12,8 и 7,2% соответственно [14].

На основе результатов III фазы ICARIA-MM в 2020 г. изатуксимаб был впервые одобрен FDA в сочетании с помалидомидом и дексаметазоном для взрослых пациентов с ММ, которые получили 2 предшествующих режима терапии, включающих леналидомид и ингибитор протеасом. В России по тому же показанию изатуксимаб впервые был зарегистрирован в августе 2020 г.

В настоящее время изатуксимаб оценивается в нескольких продолжающихся клинических исследованиях III фазы в сочетании с существующими стандартными методами лечения для пациентов с РРММ и пациентов с ММ, ранее не получавших лечения (табл. 2). Текущее исследование фазы III ИКЕМА (NCT03275285), включающее 302 участника с РРММ для оценки клинического преимущества изатуксимаба в сочетании с карфилзомибом и дексаметазоном (I-Kd) по сравнению с одним карфилзомибом и дексаметазоном (Kd), продемонстрировало статистически значимое улучшение ВБП с клинически значимым улучшением глубины ответа в группе I-Kd [23, 24]. При среднем периоде наблюдения 20,7 мес медиана ВБП для I-Kd не была достигнута по сравнению с 19,15 мес для Kd [ОР 0,531 (99% ДИ 0,318–0,889); $p=0,0007$]. ОЧО для I-Kd составила 86,6% против 82,9% для Kd

Таблица 2. Клинические исследования, оценивающие эффективность изатуксимаба в комбинации с другими препаратами у пациентов с ММ
Table 2. Clinical trials evaluating the efficacy of isatuximab in combination with other agents

Клиническое исследование (ClinicalTrials.gov)	Фаза	Терапия	Пациенты
NCT02990338 (ICARIA-MM)	III	Изатуксимаб + помалидомид + дексаметазон (I-Pd) против помалидомид + дексаметазон (Pd)	РРММ у пациентов после 2 и более линий терапии, включая леналидомид и ингибиторы протеасом
NCT03275285 (ИКЕМА)	III	Изатуксимаб + карфилзомиб + дексаметазон (I-Kd) против карфилзомиб + дексаметазон (Kd)	РРММ у пациентов, получавших 1–3 предшествующих линий терапии
NCT03319667 (IMROZ)	III	Изатуксимаб + бортезомиб, леналидомид + дексаметазон (I-VRd) против бортезомиб, леналидомид + дексаметазон (VRd)	ВДММ у пациентов, не подходящих для трансплантации
NCT03617731 (GMMG HD7)	III	Изатуксимаб + леналидомид + бортезомиб + дексаметазон (I-VRd) с последующей поддерживающей терапией леналидомидом	ВДММ у пациентов, подходящих для трансплантации
NCT03104842	II	Изатуксимаб + карфилзомиб + леналидомид + дексаметазон (I-KRd)	ВДММ с цитогенетическим профилем высокого риска
NCT01084252	I/II	Изатуксимаб + дексаметазон	РРММ
NCT03194867	I/II	Изатуксимаб + цемиплимаб	РРММ у пациентов после 3 и более линий терапии
NCT04083898	I/II	Изатуксимаб + бендамустин + преднизон	Пентарефрактерная ММ
NCT01749969	Ib	Изатуксимаб + леналидомид + дексаметазон	РРММ
NCT0233285	I	Изатуксимаб + карфилзомиб	РРММ у пациентов после 2 и более линий терапии
NCT02513186	I	Изатуксимаб + бортезомиб + циклофосфамид + дексаметазон (I-VCd); изатуксимаб + бортезомиб + леналидомид + дексаметазон (I-VRd)	ВДММ у пациентов, не подходящих для трансплантации
NCT04045795	I	Изатуксимаб внутривенно + помалидомид + дексаметазон; изатуксимаб подкожно + помалидомид + дексаметазон	РРММ

($p=0,1930$). Частота ОХЧО составляла 72,6% для I-Kd по сравнению с 56,1% для Kd ($p=0,0011$). Уровень полного ответа составил 39,7% для I-Kd против 27,6% для Kd. Частота МОБ-негативного (МОБ – минимальная остаточная болезнь) ответа была существенно выше в группе изатуксимаба: I-Kd – 29,6% и Kd – 13,0% (пациенты с $\geq$ ЧР), 41,4% и 22,9% ($\geq$ ОХЧО). Появившиеся после лечения серьезные НЯ для I-Kd и Kd составили 59,3 и 57,4% соответственно.

У пациентов с ВДММ изатуксимаб оценивается в исследовании III фазы IMROZ (NCT03319667) в сочетании со стандартной схемой лечения триплетом бортезомиб, леналидомид и дексаметазон (I-VRd) в сравнении только со стандартной схемой этим триплетом (VRd) [25]. Первичная конечная точка – ВВП, а предполагаемая дата завершения – декабрь 2022 г.

Исследование I фазы изатуксимаба в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном (NCT01749969) продемонстрировало клиническую активность и хорошую переносимость в продолжающемся открытом многоцентровом исследовании фазы Ib с увеличением дозы у пациентов с РРММ, ранее получавших лечение [26]. В исследование были включены 57 пациентов со средним показателем предыдущих линий 5 (диапазон 1–12), из них 83% – пациенты, рефрактерные к предыдущей терапии леналидомидом. Пациенты получали 28-дневные циклы изатуксимаба (3–10 мг/кг каждые 2 нед или 10 или 20 мг/кг еженедельно в течение 4 нед и каждые 2 нед после этого) с леналидомидом (25 мг в дни 1–21) и дексаметазоном (40 мг еженедельно); средняя продолжительность лечения составляла 36,4 нед. В популяции, в которой оценивалась эффективность ($n=52$), ОЧО составляла 56%, медиана ВВП – 8,5 мес, а частота ВВП через 12 мес – 38,9% [26]. Максимально переносимая доза изатуксимаба не была достигнута. Наиболее частыми НЯ, связанными с изатуксимабом, были ИР (56%).

В настоящее время в нескольких исследованиях оценивается роль изатуксимаба как более ранней линии терапии у пациентов с ВДММ. К ним относятся 2 исследования 1-й линии с применением бортезомиба, леналидомида и дексаметазона. Изатуксимаб также оценивается в комбинации с карфилзомибом, леналидомидом и дексаметазоном у пациентов с ВДММ с высоким риском, стратифицированных по критериям трансплантации (NCT03104842) [27].

В сочетании с бортезомибом, циклофосфамидом и дексаметазоном (I-VCd) или бортезомибом, леналидомидом и дексаметазоном (I-VRd) изатуксимаб изучается у пациентов с ВДММ, которые не подходят для трансплантации или решили не проходить трансплантацию (NCT02513186) [28]. По состоянию на 18 ноября 2019 г. данные свидетельствуют о хорошей переносимости изатуксимаба в сочетании с VRd или VCd, наиболее частыми НЯ любой степени являются запор, ИР, диарея и периферическая сенсорная нейропатия. НЯ 3–4-й степени были зарегистрированы у 46% пациентов в группе I-VRd и 65% пациентов в группе I-VCd. Обновленные результаты показали, что ОЧО составляет 100% в когорте I-VRd и 93,3% в когорте I-VCd. Ни у одного пациента не наблюдалось прогрессирования при среднем периоде наблюдения 21 и 37 мес, что свидетельствует о высокой эффективности этих режимов.

симости изатуксимаба в сочетании с VRd или VCd, наиболее частыми НЯ любой степени являются запор, ИР, диарея и периферическая сенсорная нейропатия. НЯ 3–4-й степени были зарегистрированы у 46% пациентов в группе I-VRd и 65% пациентов в группе I-VCd. Обновленные результаты показали, что ОЧО составляет 100% в когорте I-VRd и 93,3% в когорте I-VCd. Ни у одного пациента не наблюдалось прогрессирования при среднем периоде наблюдения 21 и 37 мес, что свидетельствует о высокой эффективности этих режимов.

Заключение

За последнее десятилетие парадигма лечения РРММ заметно эволюционировала, при этом большее внимание уделялось триплетам, чем двойным комбинациям и даже использованию для контроля заболевания схем с 4 или 5 препаратами. Для оценки степени синергетической эффективности, но без перекрывающейся токсичности продолжается множество исследований новых комбинаций. МА стали ключевым дополнением в этой области, после того как даратумумаб продемонстрировал преимущества в сочетании со стандартными схемами в лечении как ВДММ, так и РРММ. В контексте индукционной терапии у пациентов, подходящих для трансплантации, большое значение имеют результаты изучения новых 4-компонентных схем, включающих МА, которые, вероятно, станут краеугольным камнем новых алгоритмов лечения и уже включены (D-VTd и D-VRd) в рекомендации National Comprehensive Cancer Network [29]. Схемы, содержащие МА, стали стандартной терапией 1-й линии у пациентов, которые не подходят для трансплантации. Прогрессивный рост числа пациентов, резистентных к леналидомиду или к леналидомиду и ингибиторам протеасом во время рецидива, и недостаточная эффективность существующей терапии для данной популяции пациентов стимулировали разработку нескольких схем, ориентированных на эту популяцию пациентов, и, как и в случае 1-й линии терапии, использование МА стало частью большинства этих комбинаций. Полученные на сегодняшний день данные позволяют предположить, что изатуксимаб хорошо сочетается со стандартными схемами терапии как с точки зрения эффективности, так и с точки зрения безопасности, а регистрация комбинации изатуксимаба с помалидомидом и дексаметазоном теперь предоставляет пациентам еще один вариант контроля РРММ у пациентов, ранее получивших терапию ингибиторами протеасом и леналидомидом.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019 [Malignant tumors of Russia in 2018 (morbidity and mortality). Ed. AD Kaprin, VV Starinskii, GV Petrova. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre, 2019 (in Russian)].
2. Van de Donk N, Richardson PG, Malavasi F. CD38 antibodies in multiple myeloma: back to the future. *Blood*. 2018;131:13–29. DOI:10.1182/blood-2017-06-740944
3. McKeage K. Daratumumab: First Global Approval. *Drugs*. 2016;76(2):275–81. DOI:10.1007/s40265-015-0536-1
4. Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, et al. Targeting CD38 with daratumumab monotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2015;373:1207–19. DOI:10.1056/NEJMoa1506348
5. Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet*. 2016;387:1551–60. DOI:10.1016/S0140-6736(15)01120-4
6. Usmani SZ, Weiss BM, Plesner T, et al. Clinical efficacy of daratumumab monotherapy in patients with heavily pre-treated relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood*. 2016;128:37–44. DOI:10.1182/blood-2016-03-705210
7. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, et al. CASTOR Investigators. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2016;375:754–66. DOI:10.1056/NEJMoa1606038
8. Spencer A, Lentzsch S, Weisel K, et al. Daratumumab plus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of CASTOR. *Haematologica*. 2018;103:2079–87. DOI:10.3324/haematol.2018.194118
9. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, et al. POLLUX Investigators. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2016;375:1319–31. DOI:10.1056/NEJMoa1607751
10. Dimopoulos MA, San-Miguel J, Belch A, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of POLLUX. *Haematologica*. 2018;103:2088–96. DOI:10.3324/haematol.2018.194282
11. Bahlis NJ, Dimopoulos MA, White DJ, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: extended follow-up of POLLUX, a randomized, open-label, phase 3 study. *Leukemia*. 2020;34:1875–84. DOI:10.1038/s41375-020-0711-6
12. Dimopoulos M, Quach H, Mateos MV, et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2020;396:186–97. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30734-0
13. Dhillon S. Isatuximab: First Approval. *Drugs*. 2020;80:905–12. DOI:10.1007/s40265-020-01311-1
14. Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV, et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2019;394(10214):2096–107. DOI:10.1016/S0140-6736(19)32556-5
15. Richardson PG, Attal M, Campana F, et al. Isatuximab plus pomalidomide/dexamethasone versus pomalidomide/dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: ICARIA Phase III study design. *Future Oncol*. 2018;14(11):1035–47. DOI:10.2217/fon-2017-0616
16. Dimopoulos MA, Leleu X, Moreau P, et al. Isatuximab plus pomalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma patients with renal impairment: ICARIA-MM subgroup analysis. *Leukemia*. 2021;35:562–72. DOI:10.1038/s41375-020-0868-z
17. Harrison SJ, Richardson PG, Alegre A, et al. Efficacy of isatuximab/pomalidomide/dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: ICARIA-MM high-risk cytogenetics subgroup analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leukemia*. 2019;19(10 Suppl.):e33. DOI:10.1016/j.clml.2019.09.049
18. Beksac M, Richardson PG, Unal A, et al. Isatuximab plus pomalidomide and dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma and soft-tissue plasmacytomas: ICARIA-MM subgroup analysis. EHA. 2020;abstract #EP978. Available at: <https://library.ehaweb.org/eha/2020/eha25th/294895/meral.beksac.isatuximab.plus.pomalidomide.and.dexamethasone.in.patients.with.html?listing%3D0%2ABrowseby%3D8%2ASortby%3D1%2ASearch%3Dicaia>. Accessed: 30.03.2021.

19. Dimopoulos M, Campana F, Bury DP, et al. Health-related quality of life in heavily pre-treated and renally impaired patients with relapsed/refractory multiple myeloma receiving isatuximab plus pomalidomide and dexamethasone: ICARIA-MM study. EHA. 2020;abstract #EP1028. Available at: <https://library.ehaweb.org/eha/2020/eha25th/293518/meetings/dimopoulos.health-related.quality.of.life.in.heavily.pre-treated.and.html?listing%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Asearch%3Dquality+of+life>. Accessed: 30.03.2021.
20. Schjesvold FH, Richardson PG, Attal M, et al. Efficacy of isatuximab with pomalidomide and dexamethasone in elderly patients with relapsed/refractory multiple myeloma: ICARIA-MM subgroup analysis. *Blood*. 2019;134(Suppl.):1893. DOI:10.1182/blood-2019-128010
21. Dimopoulos MA, Leleu X, Moreau P, et al. Effect of isatuximab plus pomalidomide/dexamethasone on renal impairment in relapsed/refractory multiple myeloma: ICARIA-MM study subgroup analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leukemia*. 2019;19(10 Suppl.):e254. DOI:10.1016/j.clml.2019.09.420
22. Ikeda T, Sunami K, Huang SY, et al. Efficacy and safety of isatuximab plus pomalidomide and dexamethasone in East Asian patients with relapsed/refractory multiple myeloma: a subgroup analysis of ICARIA-MM study. *Ann Oncol*. 2019;30(Suppl. 9):ix92. DOI:10.1093/annonc/mdz427.003
23. Moreau P, Dimopoulos MA, Yong K, et al. Isatuximab plus carfilzomib/dexamethasone versus carfilzomib/dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: IKEMA Phase III study design. *Future Oncol*. 2020;16(2):4347-58. DOI:10.2217/fon-2019-0431
24. Moreau P, Dimopoulos MA, Yong K, et al. Isatuximab Plus Carfilzomib and Dexamethasone Vs Carfilzomib and Dexamethasone in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (IKEMA): Interim Analysis of a Phase 3, Randomized, Open-Label Study. 62nd ASH Annual Meeting and Exposition. 2020. Available at: <https://ash.confex.com/ash/2020/webprogram/Paper134573.html>. Accessed: 30.03.2021.
25. Orlowski RZ, Goldschmidt H, Cavo M, et al. Phase III (IMROZ) study design: Isatuximab plus bortezomib (V), lenalidomide (R), and dexamethasone (D) vs VRd in transplant-ineligible patients (PTS) with newly diagnosed multiple myeloma (NDMM). *JCO*. 2018;36:TPS8055. DOI:10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.TPS8055
26. Martin T, Baz R, Benson DM, et al. A phase 1b study of isatuximab plus lenalidomide and dexamethasone for relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood*. 2017;129(25):3294-303. DOI:10.1182/blood-2016-09-740787
27. Asemisen AM, Autenrieth S, Bieber K, et al. Prospective monitoring of immune signatures in newly diagnosed high risk multiple myeloma patients under treatment with isatuximab, carfilzomib, lenalidomide and dexamethasone (I-KRD): first results of the GMMG-CONCEPT trial. *Clin Lymphoma Myeloma Leukemia*. 2019;19(10 Suppl.):e141-2. DOI:10.1016/j.clml.2019.09.236
28. Ocio EM, Bringhen S, Oliva S, et al. A phase 1b study of isatuximab in combination with bortezomib, cyclophosphamide, and dexamethasone (VCDI) in patients with newly diagnosed multiple myeloma non-eligible for transplantation. *Blood*. 2017;130(Suppl.):3160. DOI:10.1182/blood.V130.Suppl_1.3160.3160
29. Kumar SK, Callander NS, Adekola K, et al. Multiple Myeloma, Version 3.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020;18(12):1685-717. DOI:10.6004/jnccn.2020.0057

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.06.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 12.07.2021



OMNIDOCTOR.RU

Акалабрутиниб в терапии хронического лимфолейкоза: обзор актуальных данных

А.А. Петренко^{1,2}, М.И. Кислова^{3,4}, Е.А. Дмитриева¹, Е.А. Никитин^{1,2}

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

В последнее время в связи с разработкой лекарств, мишенью которых являются звенья сигнального пути В-клеточного рецептора (B-cell receptor – BCR), существенно изменились подходы к терапии хронического лимфолейкоза (ХЛЛ). В 2020 г. в Российской Федерации для лечения пациентов с ХЛЛ одобрен акалабрутиниб, ингибитор тирозинкиназы Брутона II поколения. Акалабрутиниб разработан как более селективный ингибитор тирозинкиназы Брутона по сравнению с ибрутинибом. Данный препарат нацелен на уменьшение ограничивающих применение ибрутиниба нежелательных явлений, таких как фибрилляция предсердий и кровотечения. Многоцентровые исследования I/II фазы продемонстрировали эффективность и безопасность монотерапии акалабрутинибом у пациентов с ХЛЛ, ранее не получавших лечение, и у пациентов с рефрактерным/рецидивирующим ХЛЛ, а также непереносимостью ибрутиниба. Исследования III фазы, ASCEND и ELEVATE-TN, сравнивали монотерапию акалабрутинибом или комбинацию акалабрутиниба и обинутума со стандартными методами лечения и продемонстрировали большую эффективность и лучшую переносимость акалабрутиниба. Ко времени написания обзора продолжалось исследование III фазы – сравнение акалабрутиниба и монотерапии ибрутинибом (ELEVATE-RR). Результаты этого исследования и данные реальной клинической практики помогут прояснить оптимальное использование акалабрутиниба в лечении ХЛЛ.

Ключевые слова: акалабрутиниб, ибрутиниб, ингибиторы тирозинкиназы Брутона, таргетные препараты, хронический лимфолейкоз, фибрилляция предсердий, кровотечение

Для цитирования: Петренко А.А., Кислова М.И., Дмитриева Е.А., Никитин Е.А. Акалабрутиниб в терапии хронического лимфолейкоза: обзор актуальных данных. Современная Онкология. 2021; 23 (2): 332–338. DOI: 10.26442/18151434.2021.2.200957

Введение

Химиотерапия, а в последние десятилетия иммунохимиотерапия рассматривались как стандарт лечения хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) [1, 2]. Благодаря достижениям в области молекулярной биологии и изучению патофизиологии ХЛЛ тактика ведения при этом заболевании постепенно эволюционирует от иммунохимиотерапии в сторону таргетных препаратов, имеющих иной профиль токсичности. Мишень данных препаратов – ключевые внутриклеточные сигнальные пути, определяющие механизмы жизнедеятельности злокачественных клеток [3, 4]. Тирозинкиназа Брутона (Bcr tyrosine kinase – BTK) является одним из внутриклеточных белков, играющих решающую роль в жизнеспособности и пролиферации клеток ХЛЛ [5]. Первый клинически эффективный ингибитор BTK, ибрутиниб, продемонстрировал превосходные по сравнению с иммунохимиотерапией показатели выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ), в том числе у пациентов с ХЛЛ высокого риска [6–8]. Он также одобрен для лечения других В-клеточных злокачественных новообразований, включая лимфому из клеток мантии, макроглобулинемию Вальденстрема и лимфому маргинальной зоны [5–7, 9]. Тем не менее прием препарата может приводить

к проблемам переносимости, что может стать причиной изменения дозы или даже прекращения терапии [10–12]. К проблемам переносимости относятся такие нежелательные явления (НЯ), как диарея, кожная сыпь, фибрилляция предсердий (ФП), кровоточивость и артралгии/миалгии [10–12]. Названные НЯ связаны с нецелевым воздействием ибрутиниба на ряд других мишеней, включая рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), тирозин-протеинкиназу Тес (TEC), интерлейкин-2-индуцибельную Т-клеточную киназу (ITK) и рецепторную тирозинкиназу erb-b2 (ERBB2) [13–16].

Эффективность препаратов I поколения стимулировала интерес к разработке более селективных ингибиторов BTK с улучшенными профилями токсичности. Одним из таких препаратов является акалабрутиниб – ингибитор BTK II поколения [17]. Акалабрутиниб обладает значительно меньшим нецелевым ингибированием киназ семейства TEC по сравнению с ибрутинибом [18, 19]. На основании результатов двух ключевых исследований III фазы: ELEVATE-TN – у пациентов с ранее не леченным ХЛЛ и ASCEND – у пациентов с рецидивирующим или рефрактерным ХЛЛ (Р/Р ХЛЛ) в 2019 г. Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США одобрило акалабрутиниб для лечения пациентов с

Информация об авторах / Information about the authors

✉Петренко Андрей Анатольевич – врач-гематолог ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина»; аспирант каф. гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: petrenkoandrei13@gmail.com; ORCID: 0000-0001-8461-5421

Кислова Мария Игоревна – студентка ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), сотр. лаб. кариологии ФГБУ «НМИЦ гематологии». ORCID: 0000-0002-8794-0120

Дмитриева Елена Александровна – врач-гематолог, ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина». ORCID: 0000-0002-3866-4510

Никитин Евгений Александрович – д-р мед. наук, проф., зав. дневным стационаром гематологии, онкологии и химиотерапии городского гематологического центра ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина», зав. каф. гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-2490-1263

✉Andrei A. Petrenko – Graduate Student, Botkin City Clinical Hospital, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: petrenkoandrei13@gmail.com; ORCID: 0000-0001-8461-5421

Maria I. Kislova – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), National Research Center for Hematology. ORCID: 0000-0002-8794-0120

Elena A. Dmitrieva – hematologist, Botkin City Clinical Hospital. ORCID: 0000-0002-3866-4510

Eugene A. Nikitin – D. Sci. (Med.), Prof., Botkin City Clinical Hospital, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0002-2490-1263

Acalabrutinib in the treatment of chronic lymphocytic leukemia: a review of recent evidence

Andrei A. Petrenko^{1,2}, Maria I. Kislova^{3,4}, Elena A. Dmitrieva¹, Eugene A. Nikitin^{1,2}

¹Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

³Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

⁴National Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Abstract

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) treatment landscape has changed dramatically with the recently developed drugs targeting the B-cell receptor (BCR) signalling pathway. Acalabrutinib, a second generation Bruton tyrosine kinase inhibitor, was approved in 2020 in Russia for the treatment of patients with CLL. Acalabrutinib was developed as a more selective Bruton tyrosine kinase inhibitor than ibrutinib. This drug is aimed at reducing the adverse events that limit the use of ibrutinib, such as atrial fibrillation and bleeding. Phase I/II multicenter studies have demonstrated the efficacy and safety of acalabrutinib monotherapy in untreated CLL patients and in patients with relapsed/refractory CLL and ibrutinib intolerance. Phase III trials, ASCEND and ELEVATE-TN, compared acalabrutinib monotherapy and a combination of acalabrutinib and obinutuzumab versus standard therapies and demonstrated improved efficacy and tolerability of acalabrutinib. A phase III trial comparing acalabrutinib and ibrutinib monotherapy (ELEVATE-RR) is ongoing. The results of this study along with real-life clinical data could determine the place of acalabrutinib in CLL treatment.

Keywords: acalabrutinib, ibrutinib, Bruton tyrosine kinase inhibitors, target agents, chronic lymphocytic leukemia, atrial fibrillation, bleeding

For citation: Petrenko AA, Kislova MI, Dmitrieva EA, Nikitin EA. Acalabrutinib in the treatment of chronic lymphocytic leukemia: a review of recent evidence. *Journal of Modern Oncology*. 2021; 23 (2): 332–338. DOI: 10.26442/18151434.2021.2.200957

ХЛЛ [20, 21]. В Российской Федерации акалабрутиниб* получил регистрационное удостоверение в апреле 2020 г.

В обзоре обобщены результаты экспериментальных и клинических исследований о селективности действия, профиле безопасности и эффективности акалабрутиниба, а также отмечены его преимущества в лечении пациентов с ХЛЛ.

Селективность и механизм действия

ВТК – нерецепторная тирозинкиназа TEC-семейства протеинкиназ, которая экспрессируется в клетках различных гемопоэтических линий. Во фракции лимфоцитов она представлена только в В-лимфоцитах. ВТК, будучи эффекторной молекулой сигнального каскада BCR, играет важную роль в пролиферации, активации и хемотаксисе В-клеток (рис. 1) [22, 23]. Бесконтрольная активация путей, управляемых ВТК, связана с прогрессией опухолей и повышением жизнеспособности клеток ХЛЛ [24–26].

Акалабрутиниб (АСР-196/Calquence) является высокоселективным ингибитором ВТК II поколения, обладающим сильным ингибирующим потенциалом [17, 18, 27]. Подобно ибрутинибу, акалабрутиниб имеет бутинамидную составляющую, которая ковалентно связывает Cys481 в аденозинтрифосфат-связывающем кармане ВТК, блокируя передачу сигналов BCR через ВТК (см. рис. 1), в результате чего ингибируется фосфорилирование тирозина нижележащих мишеней: ERK, IKK и AKT [17, 27].

Ключевое исследование, позволившее оценить селективность действия акалабрутиниба, проведено *in vitro* на панели из 456 киназ человека [18]. Панель тирозинкиназ включала 395 белков дикого типа, а также множество мутированных форм. Если обратить внимание на подавляемые акалабрутинибом группы киназ, можно отметить, что они кластеризуются в группе тирозинкиназ, тогда как, например, ибрутиниб затрагивает также тирозинкиназоподобную группу и серинтреонинкиназы. При рассмотрении селективности в отношении группы тирозинкиназ отмечено отсутствие влияния на нецелевые киназы семейств TEC, EGFR и SRC. Высокая селективность препарата определялась большими количественными потребностями в лиганде-ингибиторе для подавления данных патогенетических путей на 50% (IC₅₀); табл. 1. Так, акалабру-

тиниб ингибировал на 65% лишь 1,5% представленных немутированных вариантов протеинкиназ при концентрации 1 мкмоль/л. Для ибрутиниба значения оказались существенно выше – 8,9% (рис. 2) [18].

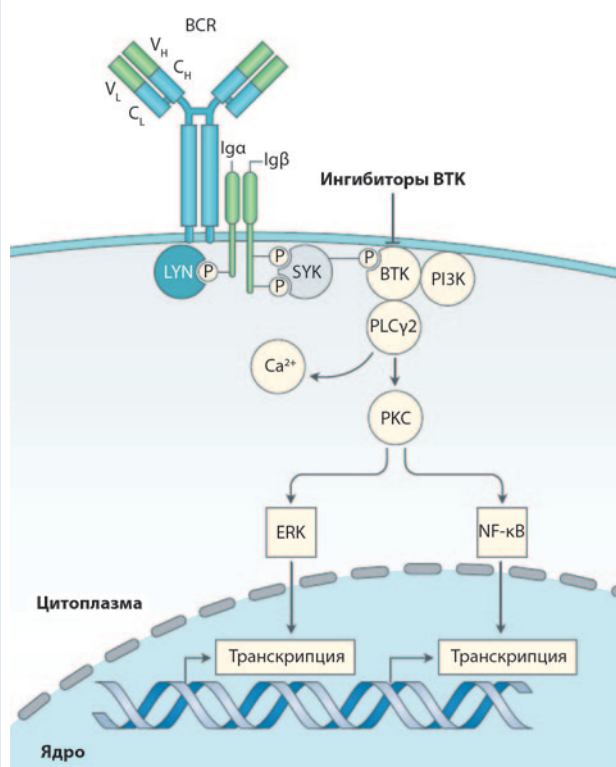
Отсутствие влияния на сигнальный путь EGFR нашло свое отражение в снижении таких побочных эффектов, как кожная сыпь и диарея. В работе L. Honigberg и соавт. [28] и J. Byrd и соавт. [27] показано, что ибрутиниб ингибирует все киназы, принадлежащие семейству SRC. Напротив, акалабрутиниб не оказывает какого-либо влияния на киназы данного семейства. Благодаря слабому эффекту на ИТК- и SRC-киназы он не влияет на функциональную активность Т-клеток [29]. Ибрутиниб оказывает комплексное влияние на внутриклеточные сигнальные пути, вызывая тромбоцитопатию и частые геморрагические осложнения за счет ингибирования нецелевых киназ семейства TEC и SRC [30]. Прием акалабрутиниба сопровождается меньшей частотой кровотечений за счет большей селективности и меньшего влияния на функцию тромбоцитов [18, 30].

Фармакокинетика и метаболизм

Акалабрутиниб применяется в дозе 100 мг 2 раза в день *per os*. После приема препарат быстро всасывается и быстро выводится, достигая пикового уровня в плазме крови между 0,6 и 1,1 ч. Средний период полувыведения составляет примерно 1 ч [27, 31]. Растворимость препарата уменьшается с увеличением pH желудочного сока: чем выше pH, тем меньше препарат всасывается. Так, сопутствующее применение акалабрутиниба с антацидом (1 г кальция карбоната) уменьшало площадь под кривой на 53% у здоровых добровольцев. Совместное применение с ингибиторами протонной помпы (40 мг омепразола в течение 5 дней) уменьшало площадь под кривой акалабрутиниба на 43%, поэтому вместе их не назначают. При необходимости лечения препаратами, снижающими секрецию соляной кислоты в желудке, следует рассмотреть терапию антацидами (например, кальция карбонатом) или антагонистом H₂-рецепторов гистамина (например, ранитидином или фамотидином). В случае совместного применения интервал между приемом препаратов должен составлять не менее 2 ч [27, 31].

*Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Калквенс® (акалабрутиниб). Регистрационное удостоверение ЛП-006172 от 16.04.2020.

Рис. 1. Сигнальный путь В-клеточного рецептора и роль акалабрутиниба.
Fig. 1. Signaling pathway of the B-cell receptor and the role of acalabrutinib.



BCR – это комплекс, состоящий из мембраносвязанного иммуноглобулина (Ig) и белков CD79α, CD79β. Связывание антигена мембранным Ig способствует фосфорилированию CD79α, CD79β и тирозинкиназы LYN. Их активация инициирует последующую передачу сигнала, вовлекая в процесс киназы семейства SYK и SRC. Далее BTK и SYK опосредуют фосфорилирование PLCγ2, что приводит к последующей активации ERK и нуклеарного фактора каппа-би (NF-κB), опосредующих запуск внутриядерных транскрипционных процессов. Результатами активации сигнального пути BCR являются пролиферация и сопротивление апоптозу клетками ХЛЛ [25–27]. Ибрутиниб, акалабрутиниб, а также другие препараты данного класса необратимо связываются с C481 в сайте связывания аденозинтрифосфата, приводя к ингибированию фосфорилирования BTK и блокированию передачи сигнала по этому пути.

Акалабрутиниб метаболизируется в основном ферментами CYP3A и в меньшей степени – конъюгацией глутатиона и гидролизом амидов. АСП-5862 является главным активным метаболитом акалабрутиниба в плазме крови. Препарат преимущественно метаболизируется в печени и практически не выводится почками. В большей степени экскретируется с калом (84%) и в меньшей – с мочой (12%). Возраст, пол, этническая принадлежность и масса тела на фармакокинетику препарата не влияют [17, 27, 31].

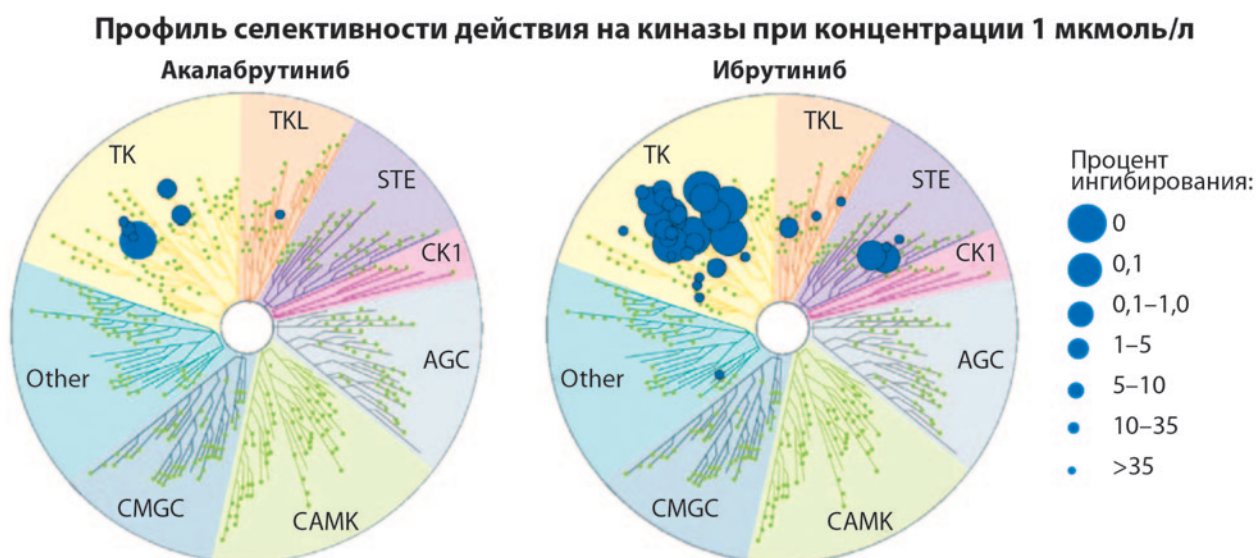
Терапевтическая эффективность

Данные клинических испытаний обобщены в табл. 2. Результаты первого исследования по оценке эффективности акалабрутиниба в лечении ХЛЛ, ACE-CL-001 (NCT02029443) Ib/II фазы опубликованы J. Byrd и соавт. в 2020 г. [32]. В исследование вошли пациенты, ранее не получавшие лечение, и пациенты с рецидивами ХЛЛ, а также имеющие ХЛЛ высокого риска и непереносимость ибрутиниба. Монотерапия акалабрутинибом продемонстрировала высокую частоту общего ответа (ОО) наряду с большой продолжительностью ремиссий у пациентов с Р/Р ХЛЛ (n=134) [32]. При среднем сроке наблюдения 41 мес медиана ВБП не достигнута, а ОО составил 95% [32]. Важно, что ОО был сходным у пациентов с хромосомными aberrациями, связанными с плохим прогнозом [наличие del(11q), del(17p), комплексного кариотипа или варианта ХЛЛ без мутаций IGHV] [32]. Анализ подгруппы пациентов с непереносимостью ибрутиниба из-за НЯ (n=33) показал, что акалабрутиниб был также эффективен (ОО 76% при среднем периоде наблюдения 19 мес) [33]. В исследовании ACE-CL-001 в когорте первичных пациентов (n=99) ОО для акалабрутиниба составил 97% при медиане срока наблюдения 42 мес [34]. В исследовании II фазы (ACE-CL-208; NCT02717611), в которое включены 60 пациентов с Р/Р ХЛЛ с непереносимостью ибрутиниба из-за НЯ 3–4-й степени, 3 (5%) достигли полной ремиссии (ПР) и 40 (67%) – частичной ремиссии (ЧР) [35]. Характер токсичности у пациентов, получавших ибрутиниб в 1-й линии, и пациентов, переключенных на акалабрутиниб, оказался сопоставим [33]. Большинство осложнений было ниже 2-й степени и не требовало изменения дозировки. Осложнения, повлекшие за собой прекращение приема ибрутиниба, после переключения на акалабрутиниб не возобновились у 72% больных. При медиане наблюдения 19 мес 70% пациентов продолжили терапию акалабрутинибом [33].

Комбинация акалабрутиниба и моноклонального антитела к CD20 обинтузумаба изучалась в исследовании ACE-CL-003 (NCT02296918) Ib/II фазы у пациентов с рецидивами ХЛЛ

Рис. 2. Сравнительная селективность действия ингибиторов BTK на киназы при концентрации 1 мкмоль/л.

Fig. 2. Comparative selectivity of the action of Bruton tyrosine kinase inhibitors on kinases at a concentration of 1 μmol/L [18].



Примечание. Точками зеленого цвета обозначены киназы различных семейств. Синие кружочки характеризуют ингибирование киназ. Размер синего кружочка соответствует остаточной активности киназы после связывания с ингибитором BTK, выраженной в процентах.

($n=26$) и ранее не получавших лечение ХЛЛ ($n=19$). При медиане наблюдения 39 мес у первичных пациентов и 42 мес у пациентов с рецидивами ОО составил 95 и 92% соответственно. Через 36 мес у 94% первичных пациентов и у 88% пациентов с рецидивами прогрессирования не наблюдалось [36].

В одном из ключевых исследований III фазы ELEVATE-TN (ACE-CL-007; NCT02475681) оценивались эффективность комбинации акалабрутиниба и обинутузумаба, монотерапия акалабрутинибом и комбинации хлорамбуцила и обинутузумаба [21]. Пациенты рандомизировались в соотношении 1:1:1. При медиане срока наблюдения 28,3 мес акалабрутиниб в качестве монотерапии или в комбинации с обинутузумабом значительно улучшил ВБП по сравнению с комбинацией обинутузумаба с хлорамбуцилом. Расчетные показатели ВБП после 24 мес наблюдения в группах акалабрутиниб + обинутузумаб, монотерапии акалабрутинибом и обинутузумаб + хлорамбуцил составляли 93, 87 и 47% соответственно. Ни в одном из предшествующих исследований с использованием ибрутиниба (ILLUMINATE и ALLIANCE [37, 38]) не показано преимущества комбинированной терапии ингибитора ВТК с антителом к CD20. В исследовании ELEVATE-TN в группе пациентов, получавших акалабрутиниб и обинутузумаб, наблюдалась сильная тенденция к преимуществу по ОВ по сравнению с монотерапией акалабрутинибом, хотя статистическая значимость достигнута не была. Медиана ОВ не достигнута ни в одной из перечисленных групп [21]. ОО составил 94, 85 и 79% для комбинации акалабрутиниб + обинутузумаб, монотерапии акалабрутинибом и обинутузумаб + хлорамбуцил соответственно. Преимущество акалабрутиниба в монорежиме или в комбинации наблюдалось во всех подгруппах пациентов вне зависимости от возраста, стадии по Rai, объема поражения, хромосомных aberrаций высокого риска, del(11q), del(17p), мутаций TP53 или варианта ХЛЛ без мутаций IGHV [21].

В ходе первого прямого сравнения антагонистов сигнального пути BCR в исследовании III фазы ASCEND (ACE-CL-309; NCT02970318) оценивалась эффективность монотерапии акалабрутинибом по сравнению с одной из комбинаций: ритуксимаб в сочетании с иделалисиком или бендамустином у пациентов с Р/Р ХЛЛ [20]. Всего пролечены 310 пациентов (акалабрутиниб – $n=155$; иделалисик – $n=119$; бендамустин – $n=36$). При среднем сроке наблюдения 22 мес лечение акалабрутинибом значительно увеличивало ВБП по сравнению с терапией иделалисиком/бендамустином. Показатели ВБП через 18 мес составляли 82% для акалабрутиниба и 48% для иделалисиба/бендамустина [20].

Текущие исследования

Текущие клинические исследования монотерапии и комбинированного лечения акалабрутинибом при ХЛЛ приведены в табл. 3. Особый интерес представляет ELEVATE-RR (ACECL-006; NCT02477696), рандомизированное многоцентровое открытое исследование III фазы, в котором оценивается эффективность акалабрутиниба в сравнении с ибрутинибом у пациентов с Р/Р ХЛЛ из группы высокого риска. Данное исследование является первым сравнением ингибитора ВТК II поколения с ибрутинибом. В настоящее время опубликованы первые результаты исследования [39]. Достигнуты первичная и вторичная конечные точки исследования: акалабрутиниб продемонстрировал неменьшую эффективность (ВБП) в течение 36 мес; также акалабрутиниб показал статистически значимую более низкую частоту ФП в сравнении с пациентами, получавшими ибрутиниб. Дополнительные конечные точки: инфекции ≥ 3 степени, синдром Рихтера, общая выживаемость – были сопоставимы [39]. Следует отметить, что данное исследование не нацелено на демонстрацию превосходства какого-либо препарата, токсичность в нем является вторичной конечной точкой.

Другим не менее интересным и важным по своим задачам является открытое многоцентровое рандомизированное исследование III фазы (ACE-CL-311; NCT03836261), основная цель которого – оценить эффективность и безопасность комбинации акалабрутиниб + венетоклакс с обинутузумабом или без него по сравнению с иммунохимиотерапией (FCR или BR) у пациентов без предшествующей терапии ХЛЛ и без del(17p) или TP53 [40].

Таблица 1. Ингибирование киназ, средняя IC_{50} (нмоль/л) [28]
Table 1. Inhibition of kinases, mean IC_{50} (nmol/L) [28]

Киназа	Акалабрутиниб	Ибрутиниб
BTK	5,1	1,5
TEC	126	10
ITK	>1000	4,9
BMX	46	0,8
TXK	368	2,0
EGFR	>1000	5,3
ERBB2	~1000	6,4
ERBB4	16	3,4
BLK	>1000	0,1
JAK3	>1000	32

Таблица 2. Клиническая эффективность акалабрутиниба у пациентов с ХЛЛ [14]
Table 2. Clinical efficacy of acalabrutinib in patients with chronic lymphocytic leukemia [14]

Режим терапии; популяция и число пациентов; номер исследования	ПР, n (%)	ЧР, n (%)	ЧРсЛ, n (%)	ПЗ, n (%)	ОО (ПР + ЧР), n (%)	ОО (ПР + ЧР + ЧРсЛ), n (%)
Акалабрутиниб в монотерапии; Р/Р ($n=60$); ACE-CL-001; NCT02029443	0	51 (85)	6 (10)	1 (6)	51 (85)	57 (95)
Акалабрутиниб в монотерапии; НИ ($n=33$); ACE-CL-001; NCT02029443	1 (3)	19 (58)	5 (15)	5 (15)	20 (61)	25 (76)
Акалабрутиниб в монотерапии; Р/Р ($n=134$); ACE-CL-001; NCT02029443	6 (4)	112 (84)	8 (6)	2 (1)	118 (88)	126 (94)
Акалабрутиниб в монотерапии; НЛ ($n=99$); ACE-CL-001; NCT02029443	5 (5)	92 (92)	–	–	97 (97)	–
Акалабрутиниб + обинутузумаб; Р/Р ($n=26$); (ACE-CL-003; NCT02296918)	2 (8)	22 (85)	2 (8)	–	24 (92)	26 (100)
Акалабрутиниб + обинутузумаб; НЛ ($n=19$); ACE-CL-003; NCT02296918	6 (32)	12 (63)	0	–	18 (95)	18 (95)
Акалабрутиниб в монотерапии; Р/Р ($n=155$); ACE-CL-309; NCT02970318; ASCEND	–	–	–	–	124 (80)	143 (92)
Акалабрутиниб в монотерапии; НЛ ($n=179$); ACE-CL-007; NCT02475681; ELEVATE-TN	1 (1)	150 (84)	2 (1)	3 (2)	151 (84)	153 (85)
Акалабрутиниб + обинутузумаб; НЛ ($n=179$); ACE-CL-007; NCT02475681; ELEVATE-TN	23 (13)	143 (80)	1 (1)	0	166 (93)	168 (94)
Акалабрутиниб в монотерапии; НИ ($n=60$); ACE-CL-208; NCT02717611	3 (5)	40 (67)	3 (5)	1 (2)	43 (72)	46 (77)

Примечание. ЧРсЛ – частичная ремиссия с лимфоцитозом, НИ – непереносимость ибрутиниба, ПЗ – прогрессия заболевания, НЛ – не лечился.

Таблица 3. Текущие клинические исследования акабрутиниба в лечении ХЛЛ
Table 3. Current clinical studies of acalabrutinib in the treatment of chronic lymphocytic leukemia

Исследование	Фаза исследования	Режим	Популяция пациентов
Акабрутиниб в монотерапии			
ACE-CL-001; NCT02029443	I/II	Акабрутиниб	Р/Р или НЛ ХЛЛ/ЛМЛ, СР, В-ПЛЛ
ACE-CL-208; NCT02717611	II	Акабрутиниб	Р/Р ХЛЛ (НИ)
15-H-0016; NCT02337829	II	Акабрутиниб	Р/Р или НЛ del(17p) ХЛЛ/ЛМЛ
Акабрутиниб в комбинациях			
ACE-CL-002; NCT02157324	I	Акабрутиниб vs ACP-319 vs акабрутиниб + ACP-319	Р/Р ХЛЛ
ACE-CL-003; NCT02296918	I	Акабрутиниб + обинутузамаб (Р/Р и НЛ) vs акабрутиниб + венетоклакс + ритуксимаб (Р/Р) vs акабрутиниб + обинутузамаб + венетоклакс (НЛ)	Р/Р или НЛ ХЛЛ/ЛМЛ, В-ПЛЛ
ACE-LY-005; NCT02362035	I/II	Акабрутиниб + пембролизумаб	ХЛЛ, НХЛ, ЛХ, ММ, МВ, СР
NCT03580928	II	Акабрутиниб + обинутузамаб + венетоклакс	ХЛЛ
ACE-CL-006; NCT02477696 (ELEVATE-RR)	III	Акабрутиниб vs ибрутиниб	Р/Р ХЛЛ
ACE-CL-007; NCT02475681	III	Акабрутиниб + обинутузамаб vs акабрутиниб vs хлорамбуцил + обинутузамаб	НЛ ХЛЛ
ACE-CL-309; NCT02970318	III	Акабрутиниб vs выбор исследователя: идедалисиб + ритуксимаб или BR	Р/Р ХЛЛ
ACE-CL-311; NCT03836261	III	Акабрутиниб + венетоклакс ± обинутузамаб vs выбор исследователя: FCR или BR	НЛ ХЛЛ
Примечание. ЛХ – лимфома Ходжкина, ММ – множественная миелома, НХЛ – неходжкинская лимфома, В-ПЛЛ – В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, СР – синдром Рихтера, ЛМЛ – лимфома из малых лимфоцитов, НЛ – не лечился, МВ – макроглобулинемия Вальденстрема, FCR – флюдарабин + циклофосфамид + ритуксимаб, BR – бендамустин + ритуксимаб, НИ – непереносимость ибрутиниба.			

Предварительные результаты исследования II фазы (NCT03580928), в котором изучалась эффективность комбинации акабрутиниба, обинутузамаба и венетоклакса при ХЛЛ у пациентов, не получавших лечение, показали, что триплетная комбинация обладает хорошей переносимостью и высокой эффективностью. ОО к 8-му циклу терапии составил 100%. У значительной части пациентов достигнута неопределяемая минимальная остаточная болезнь (МОБ). МОБ-негативный статус в крови получен у 65% пациентов, в костном мозге – у 50% (при этом у 13% пациентов достигнута неопределяемая МОБ в костном мозге и полная клинико-гематологическая ремиссия) [41].

Токсичность и переносимость

Во время применения как акабрутиниба, так и ибрутиниба НЯ обычно незначительны (1–2-я степень), и частота их со временем при продолжении терапии снижается [27, 42, 43]. Тем не менее у акабрутиниба есть преимущества по сравнению с ибрутинибом с точки зрения лучшей переносимости, которая связана со сниженным ингибированием нецелевых киназ (см. табл. 1) [27, 44]. В первую очередь регистрировалось меньшее число геморрагических осложнений 3-й степени или более – частых причин прекращения приема ибрутиниба [27, 44].

Крайне важно влияние ибрутиниба на развитие ФП и функцию кардиомиоцитов [45]. В исследовании под руководством S. Shafaattalab и соавт. изучалось влияние ибрутиниба и других ингибиторов ВТК на потенциал действия и поток кальция в предсердных и желудочковых кардиомиоцитах, полученных из плюрипотентных стволовых клеток человека (hPSC-CMs – human pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes). Показано, что ибрутиниб оказывает прямое и специфичное действие в отношении предсердных hPSC-CMs, что может предрасполагать к развитию ФП. Ингибиторы ВТК II поколения не оказывали такого эффекта. Воздействие ибрутиниба было связано с влиянием на несколько регуляторных путей, включая сигнальный путь рецепторной тирозинкиназы (RTK), который может быть вовлечен в патогенез ФП. В отличие от ибрутиниба акабрутиниб приводил к меньшей гибели клеток как предсердных, так и желудочковых кардиомиоцитов ($p < 0,0001$), что согласуется с выводами о том, что акабру-

тиниб обладает меньшей кардиотоксичностью в сравнении с ибрутинибом [45]. Это особенно важно для пожилых пациентов, у которых больше риск непереносимости ибрутиниба и ФП/внезапной смерти [46].

В объединенном анализе 9 клинических исследований, в котором оценивалась безопасность акабрутиниба у больных, получавших монотерапию этим препаратом ($n=1040$), НЯ произошли у 1001 (96%), причем 39% пациентов имели серьезные НЯ. Приемлемый профиль безопасности наблюдался во всех популяциях пациентов. Большинство наиболее частых НЯ носились к 1 или 2-й степени. Наиболее частыми (встречались у 5% пациентов) НЯ 3-й степени являлись нейтропения (116 пациентов – 11%), анемия (81 – 8%) и пневмония (53 – 5%). НЯ, которые привели к отмене препарата, возникли у 97 (9%) пациентов; более чем у 2 пациентов были пневмония ($n=5$) и тромбоцитопения ($n=4$) [47].

Наиболее характерное осложнение акабрутиниба – головная боль [48]. В основных исследованиях почти 70% пациентов испытывали головные боли 1 или 2-й степени, чаще всего во время первых циклов (особенно с 1-й по 3-ю неделю) [21, 32]. В постмаркетинговых исследованиях частое возникновение головной боли также подтверждено. Однако отмечено, что в большинстве случаев головные боли проходят самостоятельно в течение 2 нед. Весьма эффективным способом лечения головной боли является прием кофе или препаратов, содержащих кофеин. Прием парацетамола или других нестероидных противовоспалительных препаратов требуется нечасто [14, 48, 49].

Результаты исследования II фазы (ACE-CL-001; NCT02029443) представляют данные по токсичности акабрутиниба у первичных больных. При медиане наблюдения 53 мес наиболее частыми НЯ (любой степени) являлись диарея (52%), головная боль (45%), инфекции верхних дыхательных путей (44%), артралгия (42%) и ушиб (42%). Со-

бытия всех степеней и 3-й степени, представляющие клинический интерес, включали инфекции (84 и 15%), кровотечения (66 и 3%) и гипертензию (22 и 11% соответственно). ФП (всех степеней) встречалась у 5% пациентов [50].

В двух основных исследованиях III фазы (ASCEND и ELEVATE-TN) не выявлены новые НЯ, отличающиеся от обычно встречающихся в группах лечения акабрутиниба [20, 21]. При среднем сроке наблюдения 22 мес окончательные результаты ASCEND показали, что НЯ привели к отмене препарата у 16% пациентов, получавших акабрутиниб, по сравнению с 56% пациентов, получавших иделалисиб, и 17% пациентов, принимавших бендамустин. Представляющие интерес НЯ включали ФП (6% для акабрутиниба по сравнению с 3% для иделалисиба или бендамустина), значимое кровотечение (всех степеней; 3% для акабрутиниба по сравнению с 3% для иделалисиба или бендамустина), инфекции 3-й степени (20% у акабрутиниба против 25% при использовании иделалисиба или бендамустина) и вторичные злокачественные новообразования, за исключением немеланомного рака кожи (5% у акабрутиниба против 2% при применении иделалисиба или бендамустина) [20]. При медиане наблюдения 53 мес в группе ELEVATE-TN наиболее частыми НЯ (любой степени) являлись диарея (52%), головная боль (45%), инфекции верхних дыхательных путей (44%), артралгии (42%) и ушибы (42%). События всех степеней и 3-й степени, представляющие клинический интерес, включали инфекцию (84 и 15%), кровотечения (66 и 3%) и гипертензию (22 и 11% соответственно). ФП (всех степеней) встречалась у 5% пациентов, вторичные злокачественные новообразования, за исключением немеланомного рака кожи (все степени), отмечены у 11% пациентов. Серьезные НЯ зарегистрированы у 38% (n=4) пациентов, из них 3 с пневмонией и сепсисом [21].

Заключение

Акабрутиниб является более мощным и селективным необратимым ингибитором ВТК. В отличие от ибрутиниба он имеет минимальную активность против нецелевых киназ (EGFR, ИТК, SRC), что напрямую связано с меньшей частотой развития побочных эффектов, обусловленных ибрутинибом. Это объясняет иной характер токсичности акабрутиниба с превалированием головных болей, кашля, которые требуют тщательного мониторинга и лечения. Особенно важно, что НЯ, имевшие место при монотерапии акабрутинибом и комбинированном лечении, в основном относятся к 1–2-й степени [14]. Результаты исследований I/II фазы показали высокую частоту ОО у пациентов, ранее не получавших лечение, и у пациентов с Р/Р ХЛЛ, в том числе имеющих непереносимость ибрутиниба. Данные текущих исследований по оценке использования акабрутиниба в комбинации расширят наши представления о роли данного препарата в лечении ХЛЛ. Результаты ключевого исследования акабрутиниба по сравнению с ибрутинибом у пациентов высокого риска и Р/Р ХЛЛ показывают, что акабрутиниб обладает лучшей переносимостью имея при этом аналогичную эффективность. Эти результаты крайне важны для дальнейшего определения различий между двумя ингибиторами ВТК, а также их роли в лечении отдельных групп пациентов с ХЛЛ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was carried out without sponsorship.

Литература/References

- Brown JR, Hallek MJ, Pagel JM. Chemoimmunotherapy Versus Targeted Treatment in Chronic Lymphocytic Leukemia: When, How Long, How Much, and in Which Combination? *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2016;35:e387-98. DOI:10.1200/EDBK_159018
- Hallek M. Chemoimmunotherapy – towards real progress in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Nat Clin Pract Oncol*. 2005;2(7):338-9. DOI:10.1038/npcn0202. PMID: 16075789
- Burger JA, O'Brien S. Evolution of CLL treatment – from chemoimmunotherapy to targeted and individualized therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(8):510-27. DOI:10.1038/s41571-018-0037-8
- Jain N, Thompson P, Ferrajoli A, et al. Approaches to Chronic Lymphocytic Leukemia Therapy in the Era of New Agents: The Conundrum of Many Options. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2018;38:580-91. DOI:10.1200/EDBK_200691
- Smith CL. From identification of the BTK kinase to effective management of leukemia. *Oncogene*. 2017;36(15):2045-53. DOI:10.1038/ncr.2016.343
- Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, et al. RESONATE-2 Investigators. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2015;373(25):2425-37. DOI:10.1056/NEJMoa1509388
- Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al. Three-year follow-up of treatment-naïve and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib. *Blood*. 2015;125(16):2497-506. DOI:10.1182/blood-2014-10-606038
- Barr PM, Robak T, Owen C, et al. Sustained efficacy and detailed clinical follow-up of first-line ibrutinib treatment in older patients with chronic lymphocytic leukemia: extended phase 3 results from RESONATE-2. *Haematologica*. 2018;103(9):1502-10. DOI:10.3324/haematol.2018.192328
- Woyach JA, Smucker K, Smith LL, et al. Prolonged lymphocytosis during ibrutinib therapy is associated with distinct molecular characteristics and does not indicate a suboptimal response to therapy. *Blood*. 2014;123(12):1810-7. DOI:10.1182/blood-2013-09-527853
- Brown JR, Moslehi J, O'Brien S, et al. Characterization of atrial fibrillation adverse events reported in ibrutinib randomized controlled registration trials. *Haematologica*. 2017;102(10):1796-805. DOI:10.3324/haematol.2017.171041
- Leong DP, Caron F, Hillis C, et al. The risk of atrial fibrillation with ibrutinib use: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2016;128(1):138-40. DOI:10.1182/blood-2016-05-712828
- Maddocks KJ, Ruppert AS, Lozanski G, et al. Etiology of Ibrutinib Therapy Discontinuation and Outcomes in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. *JAMA Oncol*. 2015;1(11):80-7. DOI:10.1001/jamaoncol.2014.218
- Wu J, Liu C, Tsui ST, Liu D. Second-generation inhibitors of Bruton tyrosine kinase. *J Hematol Oncol*. 2016;9(1):80. DOI:10.1186/s13045-016-0313-y
- Ghia P, Dlugosz-Danecka M, Scarfo L, Jurczak W. Acalabrutinib: a highly selective, potent Bruton tyrosine kinase inhibitor for the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2021;62(5):1066-76. DOI:10.1080/10428194.2020.1864352
- Woyach JA, Furman RR, Liu TM, et al. Resistance mechanisms for the Bruton's tyrosine kinase inhibitor ibrutinib. *N Engl J Med*. 2014;370(24):2286-94. DOI:10.1056/NEJMoa1400029
- Furman RR, Cheng S, Lu P, et al. Ibrutinib resistance in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2014;370(24):2352-4. DOI:10.1056/NEJMoa1402716. Erratum in: *N Engl J Med*. 2014;370(26):2547. Perez, Alijandaro R [corrected to Perez, Alexander R].
- Wu J, Zhang M, Liu D. Acalabrutinib (ACP-196): a selective second-generation BTK inhibitor. *J Hematol Oncol*. 2016;9:21. DOI:10.1186/s13045-016-0250-9
- Barf T, Covey T, Izumi R, et al. Acalabrutinib (ACP-196): A Covalent Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor with a Differentiated Selectivity and In Vivo Potency Profile. *J Pharmacol Exp Ther*. 2017;363(2):240-52. DOI:10.1124/jpet.117.242909
- Isaac K, Mato AR. Acalabrutinib and Its Therapeutic Potential in the Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: A Short Review on Emerging Data. *Cancer Manag Res*. 2020;12:2079-85. DOI:10.2147/CMAR.S219570
- Ghia P, Pluta A, Wach M, et al. ASCEND: Phase III, Randomized Trial of Acalabrutinib Versus Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol*. 2020;38(25):2849-61. DOI:10.1200/JCO.19.03355
- Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;395(10232):1278-91. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30262-2. Erratum in: *Lancet*. 2020;395(10238):1694.
- Buggy JJ, Elias L. Bruton tyrosine kinase (BTK) and its role in B-cell malignancy. *Int Rev Immunol*. 2012;31(2):119-32. DOI:10.3109/08830185.2012.664797. Erratum in: *Int Rev Immunol*. 2012;31(5):428.
- Hendriks RW, Bredius RG, Pike-Overtz K, Staal FJ. Biology and novel treatment options for XLA, the most common monogenic immunodeficiency in man. *Expert Opin Ther Targets*. 2011;15(8):1003-21. DOI:10.1517/14728222.2011.585971
- Alinari L, Quinon C, Blum KA. Bruton's tyrosine kinase inhibitors in B-cell non-Hodgkin's lymphomas. *Clin Pharmacol Ther*. 2015;97(5):469-77. DOI:10.1002/cpt.65
- Chiorazzi N, Ferrarini M. B cell chronic lymphocytic leukemia: lessons learned from studies of the B cell antigen receptor. *Annu Rev Immunol*. 2003;21:841-94. DOI:10.1146/annurev.immunol.21.120601.141018
- Küppers R. Mechanisms of B-cell lymphoma pathogenesis. *Nat Rev Cancer*. 2005;5(4):251-62. DOI:10.1038/nrc1589. PMID: 15803153
- Byrd JC, Harrington B, O'Brien S, et al. Acalabrutinib (ACP-196) in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2016;374(4):323-32. DOI:10.1056/NEJMoa1509981
- Honigberg LA, Smith AM, Sirisawad M, et al. The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 blocks B-cell activation and is efficacious in models of autoimmune disease and B-cell malignancy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107(29):13075-80. DOI:10.1073/pnas.1004594107
- Patel V, Balakrishnan K, Bibikova E, et al. Comparison of Acalabrutinib, A Selective Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor, With Ibrutinib in Chronic Lymphocytic Leukemia Cells. *Clin Cancer Res*. 2017;23(14):3734-43. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-16-1446
- Series J, Garcia C, Levaud M, et al. Differences and similarities in the effects of ibrutinib and acalabrutinib on platelet functions. *Haematologica*. 2019;104(11):2292-9. DOI:10.3324/haematol.2018.207183
- AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Calquence approved in the US for adult patients with chronic lymphocytic leukaemia [press release]; [cited 2019 December 17]. Available at: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2019/calquence-approved-in-the-us-for-adult-patients-with-chronic-lymphocytic-leukaemia-21112019.html>. Accessed: 04.03.2021.
- Byrd JC, Wierda WG, Schuh A, et al. Acalabrutinib monotherapy in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: updated phase 2 results. *Blood*. 2020;135(15):1204-13. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Byrd+J+C%2C+Wierda+W+G%2C+Schuh+A%2C+et+al.+Acalabrutinib+monotherapy+in+patients+with+relapsed%2Frefractory+chronic+lymphocytic+leukemia%3A+updated+phase+2+results.+Blood.+2020%3B>

- 135%2815%29%3A1204-13&filter=simsearch1.fha&filter=simsearch2.ffft&filter=simsearch3.fff&filter=pubt.clinicaltrial&filter=pubt.meta-analysis&filter=pubt.systematicreview. Accessed: 04.03.2021.
33. Awan FT, Schuh A, Brown JR, et al. Acalabrutinib monotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia who are intolerant to ibrutinib. *Blood Adv.* 2019;3(9):1553-62. DOI:10.1182/bloodadvances.2018030007
 34. Byrd JC, Woyach JA, Furman RR, et al. Acalabrutinib in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia: Mature results from phase II study demonstrating durable remissions and long-term tolerability. *J Clin Oncol.* 2020;38(15 suppl.):8024. DOI:10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.8024
 35. Rogers KA, Thompson PA, Allan JN, et al. Phase 2 study of acalabrutinib in ibrutinib (IBR)-intolerant patients (pts) with relapsed/refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia (CLL). *J Clin Oncol.* 2019;37(15 suppl.):7530. DOI:10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.7530
 36. Woyach JA, Blachly JS, Rogers KA, et al. Acalabrutinib plus Obinutuzumab in Treatment-Naïve and Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *Cancer Discov.* 2020;10(3):394-405. DOI:10.1158/2159-8290.CD-19-1130
 37. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. *N Engl J Med.* 2018;379(26):2517-28. DOI:10.1056/NEJMoa1812836
 38. Moreno C, Greil R, Demirkan F, et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(1):43-56. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30788-5
 39. Byrd J et al. First results of a head-to-head trial of acalabrutinib versus ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia. Abstract #7500 Oral Abstract Session Hematologic Malignancies 7 June 2021.
 40. Brown JR, Eichhorst BF, Ghia P, et al. A phase 3 trial comparing the efficacy and safety of acalabrutinib in combination with venetoclax with or without obinutuzumab, compared with investigator's choice of chemoimmunotherapy in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia (CLL) without Del(17p) or TP53 mutation. *Blood.* 2019;134(Suppl. 1):4318.
 41. Lampson B, Tyekucheva S, Crombie J, et al. Preliminary safety and efficacy results from a phase 2 study of acalabrutinib, venetoclax and obinutuzumab in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Blood.* 2019;134(Suppl. 1):32.
 42. Byrd JC, Owen R, O'Brien SM, et al. Pooled analysis of safety data from clinical trials evaluating acalabrutinib monotherapy in hematologic malignancies. *Blood.* 2017;130(Suppl. 1):4326.
 43. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2013;369(1):32-42. DOI:10.1056/NEJMoa1215637
 44. Stephens DM, Byrd JC. How I manage ibrutinib intolerance and complications in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2019;133(12):1298-307. DOI:10.1182/blood-2018-11-846808
 45. Shafaattalab S, Lin E, Christidi E, et al. Ibrutinib Displays Atrial-Specific Toxicity in Human Stem Cell-Derived Cardiomyocytes. *Stem Cell Reports.* 2019;12(5):996-1006. DOI:10.1016/j.stemcr.2019.03.011
 46. Salem JE, Manouchehri A, Bretagne M, et al. Cardiovascular toxicities associated with ibrutinib. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(13):1667-8.
 47. Furman RR, Byrd JC, Owen RG, et al. Safety of acalabrutinib (Acala) monotherapy in hematologic malignancies: pooled analysis from clinical trials. *J Clin Oncol.* 2020;38(Suppl. 15):8064.
 48. Lipsky A, Lamanna N. Managing toxicities of Bruton tyrosine kinase inhibitors. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2020;2020(1):336-45. DOI:10.1182/hematology.2020000118
 49. In an interview with Targeted Oncology, Jeff P. Sharman, MD, discussed the updated ELEVATE-TN data and ongoing research that is poised to define the optimal role of acalabrutinib in CLL at the 2019 ASH Annual Meeting.
 50. Ed. Byrd JC, Woyach JA, Furman RR, et al. Acalabrutinib in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia: mature results from phase 2 Study demonstrating durable remissions and long-term tolerability. Vol. 294983. Virtual Edition of the 25th European Hematology Association Annual Meeting. EHA Library, 2020. P. 5163.

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.04.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 12.07.2021



OMNIDOCTOR.RU

Метастатический рак шейки матки: клинический опыт применения пембролизумаба

А.Э. Протасова¹⁻⁴, Л.В. Страх^{1,4}, Е.И. Ландо⁵, Е.В. Сидоркина⁴

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

⁴ООО «АВА-ПЕТЕР», Санкт-Петербург, Россия;

⁵ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Рак шейки матки (РШМ) занимает четвертое место в структуре онкологической заболеваемости женщин, уступая злокачественным опухолям молочной железы, колоректальному раку и раку легкого. В России наблюдается неуклонный рост показателей заболеваемости инвазивными формами РШМ. За последнюю четверть века смертность больных РШМ репродуктивного возраста выросла в 2 раза. Стандартом лечения прогрессирования опухолевого процесса РШМ признан режим паклитаксел с цисплатином (карбоплатином). Добавление антиангиогенной терапии (бевацизумаб) к стандартному режиму химиотерапии увеличивает общую выживаемость всего на 4%. После проведения терапии комбинацией паклитаксел + карбоплатин + бевацизумаб ответ на другие линии химиотерапии не превышает 10%. Результаты исследования KEYNOTE-158 продемонстрировали объективные ответы у 91% больных РШМ длительностью более 6 мес при использовании пембролизумаба 200 мг каждые 3 нед в случаях экспрессии PD-L1 (CPS $\geq$ 1) при приемлемой токсичности. Представленный клинический случай успешного лечения пембролизумабом пациентки с PD-L1-экспрессирующим метастатическим РШМ способствует дальнейшему накоплению опыта и может помочь в выборе правильной тактики лечения с целью повышения эффективности терапии и увеличения показателей выживаемости данной категории пациентов.

Ключевые слова: рак шейки матки, антиангиогенная терапия, ингибитор PD-1, пембролизумаб

Для цитирования: Протасова А.Э., Страх Л.В., Ландо Е.И., Сидоркина Е.В. Метастатический рак шейки матки: клинический опыт применения пембролизумаба. Современная Онкология. 2021; 23 (2): 340–344. DOI: 10.26442/18151434.2021.2.201009

CASE REPORT

Metastatic cervical cancer: clinical experience with pembrolizumab application. Case report

Anna E. Protasova¹⁻⁴, Liubov V. Strakh^{1,4}, Elena I. Lando⁵, Elena V. Sidorkina⁴

¹Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

²Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

³Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia;

⁴AVA-PETER, LLC., Saint Petersburg, Russia;

⁵Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Cervical cancer (CC) ranks fourth for cancer incidences in women after breast cancer, colorectal cancer and lung cancer. There is a steady increase in the incidence of invasive forms of CC in Russia. Over the past quarter of a century, the mortality rate of reproductive age group women with cervical cancer has increased by 2 times. The standard treatment options for cervical cancer progression were the regime of paclitaxel plus cisplatin (carboplatin). The addition of an antiangiogenic therapy (bevacizumab) to the standard chemotherapy regimen increases overall survival of only 4%. The response to other lines of chemotherapy does not exceed 10% after the therapy using the combination of paclitaxel + carboplatin + bevacizumab. The results of KEYNOTE-158 trial demonstrated objective responses in 91% of CC patients lasting for more than 6 months in case of application of pembrolizumab 200 mg every 3 weeks in cases of PD-L1 expression (CPS $\geq$ 1) with acceptable toxicity. The presented clinical case of successful treatment using pembrolizumab in women with PD-L1 expression in metastatic CC has a beneficial effect on further accumulation of experience and could help to choose the right treatment options in order to increase the efficacy of the therapy and to increase the survival rates for this category of patients.

Keywords: cervical cancer, antiangiogenic therapy, PD-1 inhibitor, pembrolizumab

For citation: Protasova AE, Strakh LV, Lando EI, Sidorkina EV. Metastatic cervical cancer: clinical experience with pembrolizumab application. Case report. Journal of Modern Oncology. 2021; 23 (2): 340–344. DOI: 10.26442/18151434.2021.2.201009

Информация об авторах / Information about the authors

Протасова Анна Эдуардовна – д-р мед. наук, проф. каф. онкологии, зав. учебной частью каф. онкологии ФГБОУ ВО СПбГУ, проф. каф. онкологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова», проф. каф. акушерства и гинекологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», рук. центра онкологии ООО «АВА-ПЕТЕР». E-mail: protasova1966@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7930-8048

Страх Любовь Владимировна – аспирант каф. онкологии ФГБОУ ВО СПбГУ, врач-онколог ООО «АВА-ПЕТЕР». ORCID: 0000-0001-5943-1081

Ландо Елена Игоревна – клин. ординатор каф. онкологии ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова»

Сидоркина Елена Викторовна – врач-терапевт ООО «АВА-ПЕТЕР»

Anna E. Protasova – D. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg State University, Mechnikov North-Western State Medical University, Almazov National Medical Research Centre, AVA-PETER, LLC. E-mail: protasova1966@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7930-8048

Liubov V. Strakh – Graduate Student, Saint Petersburg State University, AVA-PETER, LLC. ORCID: 0000-0001-5943-1081

Elena I. Lando – Clinical Resident, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

Elena V. Sidorkina – therapist, AVA-PETER, LLC

По данным мировой статистики, рак шейки матки (РШМ) является четвертым наиболее часто диагностируемым типом рака у женщин после злокачественных опухолей молочной железы, колоректального рака и рака легкого. Это также четвертая по частоте причина смерти у женщин от всех злокачественных опухолей. Согласно данным Международного агентства по изучению рака (IARC), в 2020 г. в мире РШМ диагностирован более чем у 600 тыс. женщин и около 340 тыс. умерли от этого заболевания [1]. На долю Южной и Центральной Америки, Африки, Южной и Центральной Азии приходится 85% случаев и 87% смертей от РШМ.

В России наблюдается неуклонный рост показателей заболеваемости инвазивными формами РШМ с ежегодным приростом 2,2% и общим приростом с 2005 г. почти 25% (24,28%). За последнюю четверть века смертность больных РШМ репродуктивного возраста выросла в 2 раза.

Более 90% случаев РШМ ассоциированы с инфицированием вирусом папилломы человека (ВПЧ) высокого онкогенного риска. ВПЧ 16 и 18-го типов ответственны за 71% случаев заболевания РШМ. Известна естественная история течения ВПЧ, при которой вирус элиминируется и не вызывает никаких симптомов. Персистенция ВПЧ, развивающаяся в 5% случаев, повышает риск развития цервикальной интраэпителиальной неоплазии и инвазивного РШМ [2].

Количество впервые выявленных случаев РШМ в России в 2019 г. составило 17 221, из них I–II стадия заболевания установлена в 66,6% случаев, III – в 22,9%, IV – в 9,2%. У каждой третьей пациентки с первично диагностированным РШМ выявляется местно-распространенная или метастатическая форма болезни, при этом стадия является основным прогностическим фактором. Среди пациенток с показателями выживаемости более 5 лет больные I стадией составляют 85%, II – 60%, III – 30%, IV – 10% [3].

Всемирная организация здравоохранения выделяет 3 категории эпителиальных опухолей шейки матки: плоскоклеточные, железистые (аденокарцинома) и другие эпителиальные опухоли, включая аденосквамозную карциному, нейроэндокринные опухоли и недифференцированную карциному. Плоскоклеточные карциномы составляют около 70–80% случаев РШМ, на долю аденокарциномы приходится 20–25% [2].

На ранних стадиях РШМ возможно радикальное хирургическое лечение с или без придатков матки и адъювантное лечение. При желании пациентки сохранить фертильность возможно проведение радикальной трахелэктомии с лимфодиссекцией при IB1 стадии опухолевого процесса и размера опухоли ≤ 2 см. Местно-распространенные формы РШМ (IB2–IVA) могут быть излечены только химиолучевой терапией в сочетании с брахитерапией [4].

У ряда пациенток наблюдается прогрессирование опухолевого процесса. Именно для таких больных единственной опцией в лечении заболевания является лекарственная терапия, как и для местно-распространенных форм РШМ. Стандартом

лечения по результатам исследования GOG-204 признана схема паклитаксел с цисплатином (карбоплатином). Однако ответы опухоли на стандартную химиотерапию (ХТ), как правило, непродолжительные, а общее состояние пациентки в ходе данной терапии ухудшается. В ряде случаев возникают платинорезистентные рецидивы. Добавление антиангиогенной терапии (бевацизумаб) к стандартному режиму ХТ больных с метастатическим РШМ или рецидивом заболевания приводит к увеличению общей выживаемости на 4%, согласно результатам исследования III фазы GOG-240. После проведения ХТ в комбинированном режиме паклитаксел + карбоплатин + бевацизумаб ответ на другие лекарственные комбинации при прогрессировании опухолевого процесса не превышает 10% [5].

Стандарта лечения 2–3-й линий цитостатической терапии нет, что определяет необходимость индивидуализации лечения.

В исследовании KEYNOTE-158 были включены 98 пациенток с рецидивирующим или метастатическим РШМ со статусом ECOG 0–1, которые получили пембролизумаб 200 мг внутривенно каждые 3 нед до признаков дальнейшего прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности. Экспрессия PD-L1 (CPS ≥ 1) отмечалась у 83% пациенток с диагнозом РШМ, что означает возможность терапии пембролизумабом, согласно показанию к применению данного препарата. Токсичность лечения была приемлемой, нежелательные явления 3–4-й степени регистрировались у 11% пациенток. Частота объективного ответа у пациенток с диагнозом РШМ с экспрессией PD-L1 CPS ≥ 1 составила 14,7%, полный ответ отмечен у 3,7%, частичный – у 11%. Объективные ответы у 91% больных длились более 6 мес. Важно, что эффективность терапии пембролизумабом наблюдалась только у пациенток с позитивным PD-L1-статусом. При отсутствии экспрессии PD-L1 не было выявлено ни одного объективного ответа на терапию. При анализе общей выживаемости в популяции, без учета экспрессии PD-L1, медиана общей выживаемости достигла 9,4 мес [6].

Рис. 1. Деструкция тел позвонков L4, L5, S1.
Fig. 1. Destruction of the L4, L5, S1 vertebral bodies.

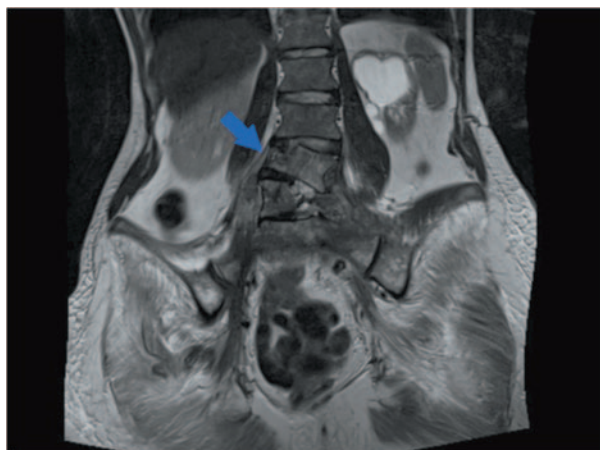


Рис. 2. МРТ органов малого таза: а – до начала иммунотерапии; б – на фоне 18 введений.
Fig. 2. Magnetic resonance imaging of the pelvis: а – before the beginning of immunotherapy; б – after 18 infusions.

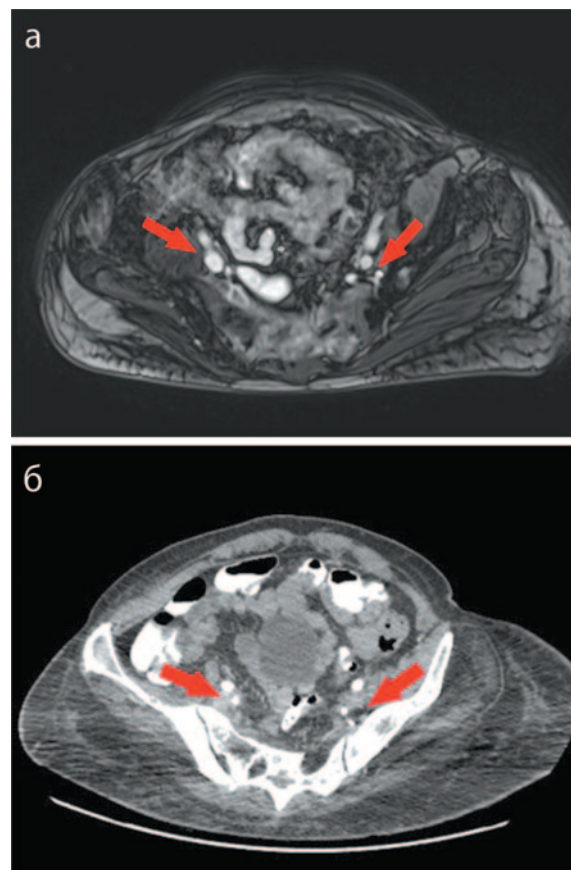
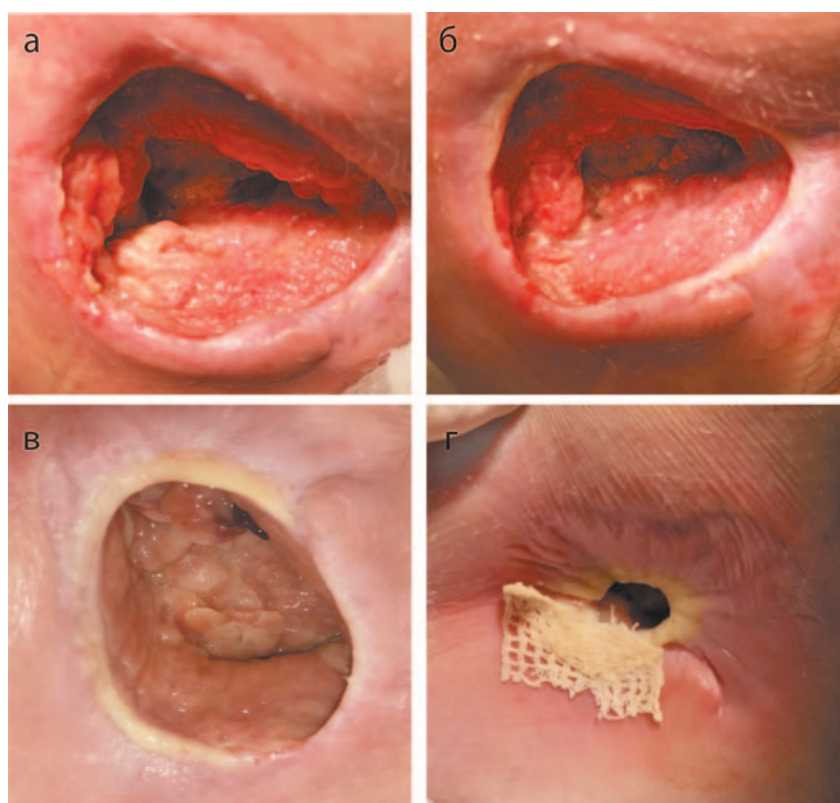


Рис. 3. Динамика течения пролежня: а – февраль 2020 г.; б – июнь 2020 г.; в – сентябрь 2020 г.; г – январь 2021 г.
 Fig. 3. The dynamics of the development and course of pressure injuries: а – February 2020; б – June 2020; в – September 2020; г – January 2021.



На основании результатов исследования KEYNOTE-158 и KEYNOTE-028, в котором оценивали эффективность пембролизумаба у пациенток с прогрессирующими солидными опухолями и PD-L1-позитивным статусом (включая больных РШМ), в июне 2018 г. Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (а с марта 2019 г. и Росздравнадзор) одобрило к использованию пембролизумаб при РШМ с экспрессией PD-L1 [7].

Представляем наш клинический случай лечения пембролизумабом пациентки с PD-L1-экспрессирующим метастатическим РШМ.

Пациентка 42 лет. Считает себя больной с 2007 г., когда впервые появились контактные кровянистые выделения из половых путей, что послужило основанием для обращения к акушеру-гинекологу по месту жительства. По данным осмотра и обследования, биопсии шейки матки и магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов малого таза установлен диагноз: РШМ T2bN0M0, IV стадия. Гистологическое исследование – плоскоклеточный ороговевающий рак. В сентябре 2007 г. проведено комбинированное лечение в объеме неoadъювантной химиолучевой терапии (до суммарной очаговой дозы 20 Гр; РОД=1,8 Гр; в сочетании с капецитабином). Операция Вертгейма лапаротомным доступом (10.09.2007); лучевая терапия в послеоперационном периоде до суммарной очаговой дозы 16 Гр + 22 Гр; РОД=1,8 Гр. Далее пациентка ежегодно наблюдалась по месту жительства, признаков прогрессирования заболевания выявлено не было.

В 2017 г. появились боли в левой нижней конечности, по результатам МРТ выявлены перелом поясничного позвонка, множественные метастазы в парааортальных лимфатических узлах, метастатический инфильтрат с вовлечением левого мочеточника, большой поясничной мышцы, широчайшей мышцы спины слева, позвонки L5, S1 (рис. 1). Проведено 6 циклов ХТ по стандартной схеме: паклитаксел + карбоплатин с добавлением золедроновой кислоты с эффектом стабилизации опухолевого процесса в течение 6 мес.

В марте 2018 г. отмечено дальнейшее прогрессирование: увеличение размеров всех ранее выявленных метастатически пораженных лимфатических узлов, появление метастазов в

паравerteбральных тканях. С марта по август 2018 г. в качестве 2-й линии проводилась монокимиотерапия капецитабином – 6 циклов с эффектом стабилизации опухолевого процесса. У пациентки нарастал гидронефроз слева, в связи с чем была установлена нефростомы в мае 2018 г.

Через 2 мес после завершения лечения (в октябре 2018 г.) вновь выявлено прогрессирование заболевания с ростом очагов в лимфатических узлах и мягких тканях. С октября 2018 по февраль 2019 г. проводилась терапия 3-й линии – полихимиотерапия по схеме паклитаксел + карбоплатин + бевацизумаб с добавлением золедроновой кислоты. Проведено 6 циклов, достигнут эффект стабилизации. Длительность эффекта составила 5 мес.

Выраженный лимфостаз нижних конечностей, болевой синдром в поясничной области, продолженный рост очагов, инвазия левого мочеточника, прорастание мышц с формированием инфильтрата вокруг подвздошных сосудов отмечались с июля 2019 г. В период с сентября по ноябрь 2019 г. назначена терапия 4-й линии – монокимиотерапия иринотеканом с добавлением золедроновой кислоты, без эффекта. Прогрессирование заболевания и нарастание симптоматики отмечено уже после 2 циклов ХТ. На фоне лечения иринотеканом у пациентки отмечались выраженная гематологическая токсичность, появление пролежня в нижнемедиальном квадрате правой ягодичной области с гнойным отделяемым, нарастал лимфостаз левой нижней конечности.

В декабре 2019 г. выполнено иммуногистохимическое исследование опухолевой ткани и выявлена экспрессия PD-L1, равная 30%. С января 2020 г. и по настоящее время (апрель 2021 г.) пациентке проводится терапия PD-1-ингибитором пембролизумабом в режиме 200 мг каждые 3 нед. Выполнено 20 введений.

По данным компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости в феврале 2020 г. (после 2 введений пембролизумаба): конгломерат подвздошных лимфоузлов слева с инфильтрацией большой поясничной мышцы, подвздошных сосудов, левого мочеточника, петель тонкого кишечника, с контактной деструкцией тел позвонков L4, 5, S1. Инфильтрация распространяется на мягкие ткани поясничной, крестцо-

вой области, прорастает в позвоночный канал. Подвздошные лимфатические узлы справа размерами до 19×13 мм, слева – до 17×14 мм. Паховые лимфоузлы слева 30×25 мм. Инфильтрат мягких тканей правой седалищной области.

На фоне 2 введений пембролизумаба отмечались значимое улучшение параметров качества жизни пациентки, снижение интенсивности болевого синдрома.

Терапия пембролизумабом была продолжена с регулярным мониторингом общего состояния пациентки, динамики метастатических очагов методом КТ и МРТ, а также процесса заживления пролежня.

После 18 введений пембролизумаба по данным КТ органов брюшной полости отмечаются уменьшение размеров подвздошных лимфатических узлов справа до 11×15 мм (ранее 19×13 мм), слева до 8 мм (ранее – 17×14 мм), уменьшение размеров инфильтрата правой седалищной области до 39×57 мм (ранее 50×61 мм); рис. 2. Таким образом, у пациентки достигнут частичный регресс. При физикальном осмотре пролежень активно эпителизируется со значимым

уменьшением в объеме и глубине с минимальным серозным отделяемым (рис. 3).

В настоящее время (апрель 2021 г.) продолжается улучшение общего состояния, пациентка работает, ECOG-0, болевой синдром полностью купирован. В течение всего периода лечения иммуноопосредованных нежелательных явлений не отмечено, иммунотерапия пембролизумабом продолжается.

Представленный клинический случай демонстрирует высокую эффективность пембролизумаба при метастатическом РШМ с экспрессией PD-L1 у пациентки с длительным анамнезом заболевания и недостаточной эффективностью 4 линий ХТ и химиотаргетной терапии. Определение статуса PD-L1 может помочь в выборе лечения, его индивидуализации при прогрессировании РШМ после использования стандартных методов лечения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

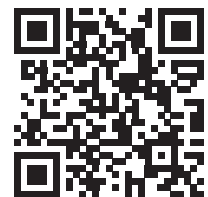
Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. International Agency for Research on Cancer (IARC). Available at: <https://www.iarc.who.int/>. Accessed: 19.01.2021.
2. World Health Organization (WHO). Available at: <https://www.who.int/>. Accessed: 19.01.2021.
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 г. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020 [Kaprin AD, Starinskii VV, Shakhzadova AO. The state of cancer care for the population of Russia in 2019. Moscow: MNIIOI im. PA Gertsena – filial FGBU "NMITs radiologii" Minzdrava Rossii, 2020 (in Russian)].
4. Орлова Р.В., Тюкавина Н.В., Глузман М.И., и др. Случай использования ингибитора контрольных точек у больной раком шейки матки в реальной клинической практике. *Злокачественные опухоли*. 2019;9(2):74-80 [Orlova RV, Tyukavina NV, Gluzman MI, et al. A case report of cervical cancer treated with a checkpoint inhibitor in a real-world clinical setting. *Malignant Tumours*. 2019;9(2):74-80 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2019-9-2-74-80
5. Tewari KS, Sill MW, Penson RT, et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240). *Lancet*. 2017;390(10103):1654-63. DOI:10.1016/S0140-6736(17)31607-0
6. Хохлова С.В. Иммуноterapia больных раком шейки матки. *Эффективная фармакотерапия*. 2019;15(24):20-6 [Khokhlova SV. Immunoterapiia bol'nykh rakom sheiki matki. *Effektivnaia farmakoterapiia*. 2019;15(24):20-6 (in Russian)]. DOI:10.33978/2307-3586-2019-15-24-20-26
7. U.S. Food and Drug Administration: FDA approves pembrolizumab for advanced cervical cancer with disease progression during or after chemotherapy. Available at: www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm610572.htm. Accessed: 14.02.2021.

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.05.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 12.07.2021



OMNIDOCTOR.RU

Современные подходы к диагностике злокачественных трофобластических опухолей

С.Н. Мамедли✉, М.А. Чекалова, Л.А. Мещерякова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

К злокачественным трофобластическим опухолям (ТО) относят инвазивный и метастатический пузырный занос, хориокарциному, ТО плацентарного ложа и эпителиоидную ТО. Встречаются редко, преимущественно у женщин репродуктивного возраста, а главное – всегда ассоциированы с беременностью. К настоящему времени в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» накоплен большой и уникальный опыт современной диагностики и лечения больных с различными формами злокачественных ТО. Обязательным этапом обследования является ультразвуковая диагностика органов малого таза. Кроме того, выполнение ультразвукового исследования в период лечения наряду с мониторингом уровня хорионического гонадотропина позволяет оценить эффективность лечения, диагностировать резистентность опухоли и констатировать наступление ремиссии.

Ключевые слова: ультразвуковая диагностика, трофобластическая болезнь, трофобластические опухоли

Для цитирования: Мамедли С.Н., Чекалова М.А., Мещерякова Л.А. Современные подходы к диагностике злокачественных трофобластических опухолей. Современная Онкология. 2021; 23 (2): 345–348. DOI: 10.26442/18151434.2021.2.200478

REVIEW

Modern approaches to the diagnosis of malignant trophoblastic tumors

Siusan N. Mamedli✉, Marina A. Chekalova, Liudmila A. Meshcheriakova

Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Abstract

Malignant trophoblastic tumors (TO) include invasive and metastatic cystic drift, choriocarcinoma, TO of the placental bed, and epithelioid TO. They are rare, mainly in women of reproductive age, and most importantly, they are always associated with pregnancy. To date, the Blokhin National Medical Research Center of Oncology has accumulated a large and unique experience of modern diagnostics and treatment of patients with various forms of malignant TO. An obligatory stage of the examination is ultrasound diagnostics of the pelvic organs. In addition, performing an ultrasound examination during the treatment period, along with monitoring the level of chorionic gonadotropin, makes it possible to assess the effectiveness of treatment, diagnose tumor resistance and ascertain the onset of remission.

Keywords: ultrasound diagnostics, trophoblastic disease, trophoblastic tumors

For citation: Mamedli SN, Chekalova MA, Meshcheriakova LA. Modern approaches to the diagnosis of malignant trophoblastic tumors. Journal of Modern Oncology. 2021; 23 (2): 345–348. DOI: 10.26442/18151434.2021.2.200478

Введение

Понятие «трофобластическая болезнь» (ТБ) обобщает несколько связанных между собой патологических состояний трофобласта и включает в себя доброкачественные и злокачественные формы.

В соответствии с гистологической классификацией опухолей тела матки Всемирной организации здравоохранения от 2003 г. [1] к гестационной ТБ относятся следующие новообразования:

- хориокарцинома – ХК (9100/3);
- трофобластическая опухоль (ТО) плацентарного ложа – ТОПЛ (9104/1);
- эпителиоидная ТО – ЭТО (9105/3);
- пузырный занос – ПЗ (9100/0):
 - полный – ППЗ (9100/0);
 - частичный – ЧПЗ (9103/0);

– инвазивный – ИПЗ (9100/1);

– метастатический (9100/1).

К злокачественным ТО (ЗТО) относят ИПЗ и метастатический ПЗ, ХК, ТОПЛ и ЭТО.

Гистогенетически все эти заболевания схожи и возникают из патологически измененного трофобласта, сопровождаются патологическими изменениями ткани хориона, плаценты и плацентарного ложа [2].

Термин ТО (трофобластическая неоплазия – ТН) объединяет 2 различных биологических процесса: персистенция в организме матери элементов плацентарного трофобласта после завершения беременности (феномен, наиболее часто встречающийся после ЧПЗ или ППЗ) и трофобластическая малигнизация (ХК, опухоль плацентарного ложа и ЭТО), которые ассоциируются с любым исходом беременности.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Мамедли Сусан Нариман кызы – аспирант, врач ультразвуковой диагностики ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: msyusan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5661-2589

Чекалова Марина Альбертовна – д-р мед. наук, проф., отделение ультразвуковой диагностики ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: ch2me@yandex.ru

Мещерякова Людмила Александровна – д-р мед. наук, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: 2010am@mail.ru

✉ Siusan N. Mamedli – Graduate Student, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: msyusan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5661-2589

Marina A. Chekalova – D. Sci. (Med.), Prof., Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: ch2me@yandex.ru

Liudmila A. Meshcheriakova – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: 2010am@mail.ru

ТО занимают особое место среди онкологических заболеваний. Встречаются редко (всего около 1–1,5% среди всей онкогинекологической патологии), преимущественно у женщин репродуктивного возраста, а главное – всегда ассоциированы с беременностью.

В различных регионах мира заболеваемость ТБ значительно отличается. Некоторые расхождения в данных о заболеваемости ТБ связаны с различием между популяционными и госпитальными исследованиями. В странах Азии ТБ развивается чаще, чем в Северной Америке или Европе, из-за разницы в распространенности заболевания, из-за недоступности обзора основной патологии. Так, в Индонезии частота ТБ составляет 11,5 на 1 тыс. родов, в то время как в Америке – 1 на 1 тыс. родов [3–5]. За последние 30 лет составляет в странах Европы в среднем 0,6–1,1:1 тыс. беременностей. Другие развитые страны также сообщают о подобных данных [6].

ППЗ является наиболее часто встречаемой доброкачественной формой ТБ, ЧПЗ развивается в 10 раз реже [7].

По данным регистра префектуры Канагава, в Японии заболеваемость ТБ составляет 3,22 случая на 1 тыс. родов, ППЗ – 1,67, ЧПЗ – 1,20, ИПЗ – 0,07, ХК – 0,06 и персистирующей ТО – 0,02 случая на 1 тыс. родов [4].

В исследовании S. Ngan и соавт. показано, что ТОПЛ является самым редким подтипом ТБ с частотой примерно 1–5 на 100 тыс. беременностей, что составляет примерно 0,2% всех случаев и представлено в популяционных исследованиях [8–10]. По данным T. Ajithkumar и соавт. (2003 г.), опухоли плацентарного ложа составляют 0,4–2,0% от всех ТО [11], поэтому редкость этой группы онкологических заболеваний затрудняет изучение и статистическую обработку данных.

Аналогичные трудности существуют при изучении ЭТО, являющейся чрезвычайно редким подтипом ТН, на которую приходится только 1,0–2,0% всех случаев ЗТО [12, 13]. По данным Французского справочного центра по ТБ, в период с 2000 по 2011 г. зарегистрированы 2989 пациенток, из них 22 пациентки с редкими формами: ТОПЛ (15 пациенток) и ЭТО (7 пациенток), что составляет 0,7% ТБ [14].

Одной из важных особенностей ЗТО считается тот факт, что эти новообразования в настоящее время являются одними из самых излечимых среди всех солидных опухолей, при этом уровень излечения составляет более 90% даже при наличии диссеминированного процесса [15–17].

Современные возможности ранней диагностики, разработанные высокоэффективные режимы химиотерапии, четкий алгоритм лечения позволяют свести риск смерти от ЗТО практически к нулю: общая выживаемость больных с ЗТО достигает 98% [18].

Лечение больных с ЗТО рекомендовано проводить в специализированной клинике, располагающей всеми современными возможностями диагностики, а главное – опытом успешного лечения таких больных [19–27]. Лечение всегда начинается стандартной химиотерапией 1-й линии, режим которой определяется группой риска возникновения резистентности опухоли по шкале FIGO (2000 г.). При развитии лекарственной резистентности опухоли у большинства больных удается достичь полной ремиссии только с помощью химиотерапии 2-й линии [7].

Лечение больных при возникновении резистентности опухоли является сложной и до конца не решенной проблемой, особенно для пациенток с высоким риском [28–30].

Резистентность первичной опухоли или солитарных метастазов к стандартной химиотерапии является основным показанием к хирургическому лечению.

Показатели выживаемости, прогноз заболевания зависят от различных факторов, но в первую очередь – от адекватности планирования лечения, чему способствует своевременная и качественная диагностика.

Методы диагностики ТБ

Изучение жалоб больной, гинекологического и акушерского анамнеза необходимо для правильной постановки диагноза. Первичное обследование больных с ТО включает: определение сыровоточного уровня хорионического гонадотропина (ХГ), гинекологический осмотр, ультразвуковую (УЗ) томографию органов малого таза, рентгенологическое исследова-

ние легких. В случае выявления высокого уровня ХГ при отсутствии визуализируемой опухоли пациентке следует выполнить КТ легких [31].

ЗТО – единственная злокачественная опухоль, не требующая обязательной морфологической верификации для планирования лечения. Но следует заметить, что роль морфологического исследования возрастает при изучении удаленных метастазов опухоли [32]. Вместе с тем гистологическая форма ТО в ряде случаев может иметь важное прогностическое значение и определяет тактику лечения пациентки, поскольку для одних морфологических вариантов основным методом лечения является химиотерапия, а для других, например, редких форм ТН – операция.

Ведущим диагностическим тестом при всех формах ТБ является определение сыровоточного уровня β -субъединицы ХГ [33].

Наличие у больной репродуктивного возраста нарушений менструального цикла, ациклических кровотечений и беременности в анамнезе всегда требует исключения ТБ путем определения уровня ХГ в сыровотке крови.

В норме ХГ образуется в синцитиотрофобластических клетках плаценты, что обуславливает высокий уровень гормона у беременных. Любое повышение уровня ХГ, не связанное с развивающейся беременностью, подозрительно в отношении ТО.

Диагностическая чувствительность ХГ при ТБ близка к 100% [7].

Повышенный уровень ХГ через 8 нед после эвакуации ПЗ может свидетельствовать о развитии ЗТО, что требует обязательного повторного обследования больной (гинекологический осмотр, УЗ-исследование – УЗИ органов малого таза и рентгенограмма легких).

Критерием диагноза трофобластических новообразований после ПЗ (FIGO, 2000) [34] является увеличение уровня β -ХГ человека (β -ХГЧ) в сыровотке в 3 последовательных исследованиях в течение 2 нед (1, 7, 14-й дни) и через 6 мес и более после удаления ПЗ. В норме уровень β -ХГЧ нормализуется через 4–8 нед после операции. Если повышенный уровень β -ХГЧ сохраняется в течение 8 нед, это может свидетельствовать о развитии ЗТО, что требует обязательного повторного обследования больной и принятия решения о терапии.

Уровень β -ХГЧ более 100 тыс. мМЕ/мл чаще встречается при ИПЗ и ХК [35]. Концентрация ХГ в сыровотке крови коррелирует с массой опухоли. В соответствии с прогностической шкалой WHO-FIGO сыровоточный уровень β -ХГЧ при ЗТО, преимущественно ХК и ИПЗ, менее 1 тыс. мМЕ/мл соответствует хорошему прогнозу, а 100 тыс. мМЕ/мл и более – неблагоприятному.

ТОПЛ характеризуется умеренной секрецией β -ХГЧ даже при распространенном процессе, но при этом значительной экспрессией плацентарного лактогена – полипептидного гормона, вырабатываемого плацентой [36]. Это соотношение лежит в основе дифференциальной диагностики. Однако самым информативным в данном случае является иммуногистохимическое исследование по определению плацентарного лактогена в ткани опухоли [37, 38].

Уровень β -ХГЧ в сыровотке крови обычно повышен в нижнем диапазоне (<2500 мМЕ/мл) при ЭТО в отличие от ХК [39].

Обязательным этапом обследования является УЗ-диагностика органов малого таза [40]. УЗИ и доплерография отличаются информативностью, надежностью, простотой использования, отсутствием инвазивности и широкими возможностями неоднократного применения для динамического наблюдения за течением заболевания в процессе противоопухолевой терапии и при дальнейшем наблюдении за больной [41].

Основная роль УЗ-метода заключается в выявлении инвазивных форм ТБ на доклиническом этапе. При этом эхография дает возможность не только уточнить клинический диагноз, обнаружив ТН, но и определить особенности сосудистого русла матки, локализацию, размеры, структуру опухолевого узла, глубину поражения стенки матки, риск перфорации органа, уточнить особенности кровотока, оценить состояние придатков, органов брюшной полости и забрюшинного пространства.

Кроме того, выполнение УЗИ в период лечения наряду с мониторингом уровня ХГ позволяет оценить эффективность

лечения, диагностировать резистентность опухоли и констатировать наступление ремиссии. При эффективности проводимого лечения размеры узлов прогрессивно уменьшаются после каждого курса лечения, их структура становится более плотной и гиперэхогенной. Далее на месте бывшей опухоли либо формируется рубец, либо остаются варикозно расширенные сосуды, либо перестают определяться какие-либо изменения ткани миометрия.

Первостепенной задачей для онкогинекологов является раннее выявление ЗТО.

Не менее важным остается проведение дифференциальной диагностики ЗТО с другими патологическими состояниями внутренних гениталий, ассоциированными с беременностью. Особенно это важно у женщин в послеродовом периоде, характеризующемся высокой частотой диагностических ошибок. Кроме того, высокая частота диагностических, а затем и тактических ошибок характерна при нарушениях менструального цикла у женщин после аборта, экстракорпоральной беременности [42].

В настоящее время описаны 2 семиотических варианта УЗ-изображения ЗТО: с солидной и смешанной кистозно-солидной (лакунарной) структурой [2].

ИПЗ – опухоль или опухолеподобный процесс, характеризующийся гиперплазией трофобласта с инвазией в миометрий [43].

По данным Т. Ng и соавт. (2003 г.), у большинства пациенток ИПЗ обычно развивается менее чем через 6 мес после эвакуации ПЗ, но это не исключает развития болезни в более поздние сроки [44].

Характерными признаками ИПЗ являются локальное расположение опухоли, инвазивный рост и реже – метастазирование (20–40%) [7].

По данным Ю.С. Мартусовой и соавт. на основе 10 наблюдений, УЗ-картина ИПЗ обусловлена скоплением патологически расширенных, измененных сосудов и интерстициальным очагом в миометрии со смешанной кистозно-солидной структурой, без отчетливых границ [45].

ИПЗ обладает высокой чувствительностью к химиотерапии и при правильном лечении характеризуется благоприятным исходом.

Трофобластическая ХК – злокачественная опухоль, возникающая из эпителия трофобласта, с элементами как синцитио-, так и цитотрофобласта [7]. Характеризуется высокой злокачественностью, быстрым ростом и гематогенным метастазированием, а также высокой чувствительностью к химиотерапии.

ХК чаще располагается в теле матки (в зоне, предшествующей имплантации эмбриона), где может иметь субмукозную (83%), интрамуральную (5,6%) или субсерозную (7%) локализацию. При внематочной форме очаги ХК могут выявляться в яичниках и маточных трубах (1–4%), головном мозге, легких, влагалище (17%). Первичная опухоль быстро увеличивается в размерах, способна к глубокой инвазии в стенки матки с последующим ее разрушением и высокой частотой метастазов [45–47]. В результате быстрого гематогенного метастазирования наиболее часто поражаются легкие – в 70–80%, влагалище – 30–34%, головной мозг – 10–13%, ЖКТ – 4–5%, почки – 4–5%, печень – 10–11%, параметрий – в 6% случаев [48–50].

Как показывает исследование М.А. Чекаловой (1998 г.) с участием 8 пациенток, для наблюдений с гистологическим диагнозом трофобластической ХК наиболее характерно наличие в стенке матки узла солидного строения, преимущественно гиперизоэхогенной структуры. Структура узла, как правило, аваскулярна, а по периферии его определяются расширенные патологические опухолевые сосуды в виде гипозоногенного ободка [2].

По данным С. Benson и соавт. (2000 г.), включающим 5 пациенток, ХК чаще незначительно деформирует контур стенки матки, реже может быть полиповидной и пролабировать в полость матки [51].

ХК высокочувствительна к химиотерапии, что позволяет достичь излечения в более чем 90% наблюдений. Однако отдаленные результаты лечения у больных с диссеминированными формами ХК и поздней диагностикой не всегда остаются удовлетворительными [46, 50].

ТОПЛ – редкая опухоль, возникающая на плацентарной части трофобласта и состоящая главным образом из клеток синцитиотрофобласта [32].

ТОПЛ чаще диагностируется у женщин, находящихся в репродуктивном периоде и наиболее социально активном возрасте – от 31 до 33 лет, что делает проблему диагностики и лечения этой патологии особенно актуальной [52].

Ю.С. Мартусова и соавт. (2014 г.) в своем исследовании (7 пациенток) показали, что УЗ-картина при ТОПЛ по многим параметрам идентична ТХК, но гораздо чаще опухоль локализуется непосредственно в полости матки, деформируя и пролабируя ее [32].

От других видов ТО, в частности ХК, опухоль плацентарного ложа отличаются менее выраженные некротические и геморрагические изменения [53].

Y. Zhou и соавт. (2013 г.) в своих исследованиях, включающих 11 пациенток, описывают 3 различных варианта эхографического изображения опухоли плацентарного ложа: неоднородный солидный узел в полости матки; неоднородный солидный узел в стенке матки, а также образование преимущественно кистозной структуры в миометрии (лакунарный тип) [54]. Кровоток в опухоли, по данным зарубежных авторов, может варьировать от слабо выраженного до весьма интенсивного [37, 54, 55].

S. Allen и соавт. (2006 г.) в своем обзоре приводят данные о 2 формах ТОПЛ: гипо- и гипертраваскулярной. Как следует из названия, 1-й тип не связан с выраженной васкуляризацией на доплерографии [40].

В исследовании D. Нуман и соавт. (2013 г.), включающем 17 пациенток, в случаях морфологически верифицированной ТОПЛ оптимальным методом лечения является хирургический [56], при метастатическом поражении показана химиотерапия для высокого риска резистентности опухоли.

Л.А. Мещерякова (2014 г.), описала 8 наблюдений с подтвержденным диагнозом ТОПЛ. При этом отметила, что для данной опухоли характерно непредсказуемое клиническое течение: в 90% либо регрессирует, либо поддается лечению, в 10% наблюдений метастазирует и слабо чувствительна к стандартной химиотерапии [7].

В 1995 г. докторами I. Shih и R. Kurman ЭТО впервые признана как характерный и редкий подтип ТБ, а затем включена в классификацию Всемирной организации здравоохранения в 2003 г. Большинство случаев наблюдается у женщин репродуктивного возраста, но может встречаться также у женщин в постменопаузе. Средний латентный период между предшествующей беременностью и первоначальной диагностикой ЭТО составляет 6,2 года (от 1 до 18 лет) [57].

По данным I. Shih и соавт., как иммуногистохимические, так и морфологические исследования показали, что ЭТО в основном состоит из промежуточных трофобластических клеток хорионического типа [57].

В работах Y. Zhu и соавт. (2017 г.), включающих 22 пациенток, отмечается развитие ЭТО из шейки матки или нижнего сегмента матки примерно в 50% после предыдущей беременности, сопровождающееся вагинальным кровотечением [58].

ЭТО по УЗ-данным визуально имеет сходство с ТОПЛ, с гиперэхогенной неоднородной, «пятнистой» структурой, четкими контурами, патологический кровоток регистрируется при цветовом доплеровском картировании преимущественно в периферических отделах опухоли, аваскулярные гипозоногенные участки при этом соответствуют обширным зонам некроза, характерным для морфологической картины этих неоплазий [59].

УЗ-картина при ЭТО характеризуется, как показывают J. Qin и соавт. (2014 г.) в своем исследовании с участием 12 пациенток, преимущественно наличием солитарного узла округлой формы с четкими контурами, который локализуется чаще в области дна матки, перешейке или слизистой цервикального канала и может ошибочно приниматься за рак шейки матки [60].

Y. Zhu и соавт. (2017 г.) также в своем обзоре описывают наличие доплеровского сигнала вокруг опухоли, а не в структуре ЭТО, что, по их мнению, не встречается при ХК и ИПЗ [58].

S. Allen и соавт. (2006 г.) описывают УЗ-картину при ЭТО как хорошо ограниченную опухоль, окруженную гипозоногенным ободком, расширяющуюся экспансивным образом и глубоко проникающую в шейку матки или миометрий [40].

Сравнивая результаты УЗИ у пациенток с ЭТО и пациенток с ТОПЛ, ИПЗ и ХК, J. Qin и соавт. (2014 г.) не нашли разницы в максимальном диаметре или гемодинамике поражений мат-

ки. Однако они идентифицировали хорошо визуализируемую границу с гипозоногенным ободком во всех случаях ЭТО (n=12) по сравнению только с 1-м из 21 случая ТОПЛ и в 1-м из 16 случаев ИПЗ и ХК. Кроме того, они идентифицировали периферическую васкуляризацию при цветовом доплеровском картировании у пациенток с ЭТО. Эти УЗ-данные согласованы с экспансивной картиной роста и сосудистой морфологией, обычно наблюдаемой при ЭТО [60].

К особенностям ЭТО можно отнести обнаружение экстрагенитальных опухолевых очагов при отсутствии какой-либо патологии в матке (возможны метастазы в головном мозге, легких, клетчатке малого таза).

Заключение

Таким образом, имеющийся в настоящее время в отечественной и зарубежной специальной литературе опыт свиде-

тельствует об успехах в диагностике и лечении ЭТО. Вместе с тем редкость данных новообразований, непредсказуемость клинического течения в отдельных случаях, сложность дифференциальной диагностики и лечения редких морфологических вариантов являются основанием для дальнейшего изучения этой патологии.

К настоящему времени в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» накоплен большой уникальный опыт современной диагностики и лечения больных с различными формами ЭТО. Разработка УЗ-семиотики ТО в зависимости от морфологического варианта может быть полезна для адекватного планирования лечения этих больных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

- Genest DR, Berkowitz R, Fisher RA, et al. Gestational trophoblastic disease. In: WHO Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of the Breast and Female Genital Organs. Eds FA Tavassoli, P Devilee. Lyon: IARC Press, 2003; p. 250-4.
- Чекалова М.А. Ультразвуковая диагностика злокачественных опухолей тела матки. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 1998 [Chekalova MA. Ultrasound diagnostics of malignant tumors of the uterine body. Dis. ... d-ra med. nauk. Moscow, 1998 (in Russian)].
- Redline RW, Abdul-Karim F. Pathology of gestational trophoblastic disease. *J Semin Oncol*. 1995;22(2):95-106.
- Bracken MB. Incidence and aetiology of hydatidiform mole: an epidemiological review. *Br J Obstet Gynaecol*. 1987;94:1123-35.
- Palmer JR. Advances in the epidemiology of gestational trophoblastic disease. *J Reprod Med*. 1994;39:155-62.
- Jeffers MD, O'Dwyer P, Curran B, et al. Partial hydatidiform mole: a common but underdiagnosed condition. A 3-year retrospective clinicopathological and DNA flow cytometric analysis. *Int J Gynecol Pathol*. 1993;12:315-23.
- Мещерякова Л.А. Трофобластическая болезнь. Опухоль женской репродуктивной системы. 2014;4 [Meshcheriakova LA. Trophoblastic disease. Tumors of the female reproductive system. 2014;4 (in Russian)].
- Ngan S, Seckl MJ. Gestational trophoblastic neoplasia management: an update. *Curr Opin Oncol*. 2007;19:486-91.
- Schmid P, Nagai Y, Agarwal R, et al. Prognostic markers and longterm outcome of placental-site trophoblastic tumours: a retrospective observational study. *Lancet*. 2009;374:48-55.
- Seckl MJ, Sebire NJ, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. *Lancet*. 2010;376:717-29.
- Ajitkumar TV, Abraham EK, Rajeshkumar R, Minimole AL. Placental site trophoblastic tumor. *Obstet Gynecol Surv*. 2003;58(7):484-8.
- Lybol C, Thomas CM, Bulten J, et al. Increase in the incidence of gestational trophoblastic disease in The Netherlands. *Gynecol Oncol*. 2011;121:334-8.
- Li J, Shi Y, Wan X, et al. Epithelioid trophoblastic tumor: a clinicopathological and immunohistochemical study of seven cases. *Med Oncol*. 2014;3:131.
- de la Jolinère JB, Khomsi F, Fadhlouai A, et al. Placental site trophoblastic tumor: a case report and review of the literature. *Front Surg*. 2014;1:31.
- Gestational trophoblastic disease. Eds BW Hancock, MJ Seckl, RS Berkowitz, LA Cole. 3rd ed. London, UK: International Society for the Study of Trophoblastic Diseases, 2009.
- Soper JT. Gestational trophoblastic disease. *Obstet Gynecol*. 2006;108:176-87.
- Berkowitz RS, Goldstein DP. Current management of gestational trophoblastic disease. *Gynecol Oncol*. 2009;112:654-62.
- Wang J, Short D, Sebire NJ, et al. Salvage chemotherapy of relapsed or high risk gestational trophoblastic neoplasia (GTN) with paclitaxel/cisplatin alternating with paclitaxel/etoposide (TP/TE). *Ann Oncol*. 2008;19(9):1578-83.
- Bagshawe KD. Treatment of high-risk choriocarcinoma. *J Reprod Med*. 1984;29(11):813-20.
- Alifrangis C, Agarwal R, Short R, et al. EMA/CO for high-risk gestational trophoblastic neoplasia: good outcomes with induction low dose etoposide-cisplatin and genetic analysis. *J Clin Oncol*. 2013;31(2):280-6.
- Bolis G, Bonazzi C, Landoni F, et al. EMA/CO regimen in high-risk gestational trophoblastic tumor (GTT). *Gynecol Oncol*. 1988;31(3):439-44.
- Bower M, Newlands ES, Holden L, et al. EMA/CO for high-risk trophoblastic tumor: results from a cohort of 272 patients. *J Clin Oncol*. 1997;15(7):2636-43.
- McNeish IA, Strindand S, Holden L, et al. Low-risk persistent gestational trophoblastic disease: outcome after initial treatment with low-dose methotrexate and folinic acid from 1992 to 2000. *J Clin Oncol*. 2002;20(7):1838-44.
- Ghaemmaghami F, Modares M, Arab M, et al. EMA-EP regimen, as firstline multiple agent chemotherapy in high-risk GTT patients (stage II-IV). *Int J Gynecol Cancer*. 2004;14(2):360-5.
- Lurain JR, Nejad B, John I. Secondary chemotherapy for high-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecol Oncol*. 2005;97(2):618-23.
- Lybol C, Thomas CM, Blanken EA, et al. Comparing cisplatin-based combination chemotherapy with EMA/CO chemotherapy for the treatment of high risk gestational trophoblastic neoplasia. *Eur J Cancer*. 2013;49(4):860-7.
- Lybol C, Westerdijk K, Sweep FC, et al. Human chorionic gonadotropin (hCG) regression nomograms for patients with highrisk gestational trophoblastic neoplasia treated with EMA/CO (etoposide, methotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide and vincristine) chemotherapy. *Ann Oncol*. 2012;23(11):2903-6.
- Alazzam M, Tidy J, Osborne R, et al. Chemotherapy for resistant or recurrent gestational trophoblastic neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12:CD008891.
- Мещерякова Л.А., Козаченко В.П., Чекалова М.А., и др. Трофобластическая болезнь: ошибки в диагностике и прогноз. *Акушерство и гинекология*. 2004;4:50-5 [Meshcheriakova LA, Kozachenko VP, Chekalova MA, et al. Trophoblastic disease: mistakes in diagnosis and prognosis. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2004;4:50-5 (in Russian)].
- Newlands ES, Bower M, Holden L, et al. Management of resistant gestational trophoblastic tumors. *J Reprod Med Obstet Gynecol*. 1998;43(2):111-8.
- Мещерякова Л.А. Злокачественные трофобластические опухоли: современная диагностика, лечение и прогноз. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2005 [Meshcheriakova LA. Zlokachestvennye trofoblasticheskie opukholi: sovremennaya diagnostika, lechenie i prognoz. Dis. ... d-ra med. nauk. Moscow, 2005 (in Russian)].
- Мартусова Ю.С., Чекалова М.А., Мещерякова Л.А., Мороз Е.А. Опыт ультразвуковой диагностики трофобластической опухоли плацентарного ложа. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2014;4:42 [Martusova YuS, Chekalova MA, Meshcheriakova LA, Moroz EA. Opyt ul'trazvukovoi diagnostiki trofoblasticheskoi opukholi platsentarnogo lozha. *Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika*. 2014;4:42 (in Russian)].
- Tse KY, Ngan HYS. Gestational trophoblastic disease. Best Practice & research. *Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2012;26(3):357-70.
- Benedet JL, Bender J, Jones H 3rd, et al. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers FIGO Committee on Gynaecologic Oncology. *Int J Gynecol Obstet*. 2000;70(2):209-62.
- Gromis J, Leeb C-H, Beltrac M, et al. Cesarean section scar choriocarcinoma, an unusual entity with ultrasound, MRI and pathologic correlation. *Clin Imaging*. 2019;53:43-8.
- Мещерякова Л.А. Трофобластическая болезнь (клиническая лекция). *Онкогинекология*. 2013;4:10-9 [Meshcheriakova LA. Trofoblasticheskaia bolezni (klinicheskaya leksiya). *Onkoginekologiya*. 2013;4:10-9 (in Russian)].
- Huang F, Zheng W, Liang Q, Yin T. Diagnosis and treatment of placental site trophoblastic tumor. *Int J Clin Exp Pathol*. 2013;6(7):1448-51.
- Hasanzadeh M, Sharifi N, Esmaili H, et al. Immunohistochemical expression of the proliferative marker Ki67 in hydatidiform moles and its diagnostic value in the progression to gestational trophoblastic neoplasia. *J Obstet Gynaecol Res*. 2013;39(2):572-7.
- Shih IM, Kurman RJ. The pathology of intermediate trophoblastic tumours and tumour like lesions. *Int J Gynecol Pathol*. 2001;20:31-47.
- Allen SD, Lim AK, Seckl MJ, et al. Radiology of gestational trophoblastic neoplasia. *Clin Radiol*. 2006;61:301-13.
- Толочнов Б.О., Славина Е.Г., Кадагидзе З.Г., и др. Иммунный статус у пациенток с трофобластической болезнью. *Опухоль женской репродуктивной системы*. 2009;1-2 [Toloknov BO, Slavina EG, Kadagidze ZG, et al. Immunny status u patsientok s trofoblasticheskoi boleznju. *Opukholi zhenskoi reproduktivnoi sistemy*. 2009;1-2 (in Russian)].
- Гасанбекова З.А. Ошибки в диагностике и лечении злокачественных трофобластических опухолей. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2019 [Gasanbekova ZA. Oshibki i v diagnostike i lechenii zlokachestvennykh trofoblasticheskikh opukholi. Dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 2019 (in Russian)].
- Мещерякова Л.А. Стандартное лечение трофобластической болезни. *Практик. онкология*. 2008;9(3):160-70 [Meshcheriakova LA. Standartnoe lechenie trofoblasticheskoi boleznii. *Prakt. onkologiya*. 2008;9(3):160-70 (in Russian)].
- Ng TY, Wong LC. Diagnosis and management of gestational trophoblastic neoplasia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2013;27:893-903. DOI:10.1016/S1521-6934(03)00098-1
- Мартусова Ю.С., Чекалова М.А., Мещерякова Л.А., и др. Ультразвуковая картина инвазивного пузырного заноса. *Диагностическая и интервенционная радиология*. 2014;8(1):20-5 [Martusova YuS, Chekalova MA, Meshcheriakova LA, et al. Ul'trazvukovaya kartina invazivnogo puzyrnogo zanosa. *Diagnosticheskaya i interentsionnaya radiologiya*. 2014;8(1):20-5 (in Russian)].
- Гасанбекова З.А., Алиев С.А. К вопросу о лечении трофобластической болезни. *Проблемы репродукции*. 2013;1:33-4 [Gasanbekova ZA, Aliev SA. K voprosu o lechenii trofoblasticheskoi boleznii. *Problemy reproduktii*. 2013;1:33-4 (in Russian)].
- Гриневич Ю.А., Юргина Л.Г. Корреляционные связи эндокринной функции тимуса и других желез внутренней секреции на этапах развития хориокарциномы матки. *Вопр. онкологии*. 2001;47(2):209-13 [Grinevich YuA, Yurgina LG. Korelyatsionnye svyazi endokrinnoi funktsii timusa i drugih zhelez vnutrennei sekretsi na etapakh razvitiia khoriokartsinomoy matki. *Vopr. onkol*. 2001;47(2):209-13 (in Russian)].
- Lurain JR, Singh DK, Schink JC. Management of metastatic high-risk gestational trophoblastic neoplasia: FIGO stages 2-4: risk factor score > or = 7. *J Clin Oncol*. 2010;28(5):619-207.
- Исамухомедова М.А., Мамедлиева Р.С., Атаева С., Коскина Т.А. Возможности эхографии в диагностике и мониторинге злокачественных форм трофобластической болезни, таких как инвазивный пузырный занос и хориокарцинома. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2006;5:45-9 [Isamukhomedova MA, Mamedlijeva RS, Atava S, Koshkina TA. Vozmozhnosti ekhografi v diagnostike i monitoringe zlokachestvennykh form trofoblasticheskoi boleznii, takikh kak invazivnyi puzyrnyi zanos i khoriokartsinoma. *Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika*. 2006;5:45-9 (in Russian)].
- Чернышова А.Л. Хориокарцинома матки. *Сиб. онкол. журн*. 2003;3:35-6 [Chernyshova AL. Khoriokartsinoma matki. *Sib. onkol. zhurn*. 2003;3:35-6 (in Russian)].
- Benson CB, Genest DR, Bernstein MR, et al. Sonographic appearance of first trimester complete hydatidiform moles. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2000.
- Lurain JR. Gestational trophoblastic disease I: Epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;203:531-9.
- Morgan JM, Lurain JR. Gestational trophoblastic disease: an update. *Curr Opin Reprod*. 2008;10(6):497-504.
- Zhou Y, Lu H, Yu C, et al. Sonographic characteristics of placental site trophoblastic tumor. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;41(6):679-84.
- Betel C, Attri M, Arenson A.M, et al. Sonographic diagnosis of gestational trophoblastic disease and comparison with retained products of conception. *J Ultrasound Med*. 2006;25(8):985-93.
- Hyman DM, Bakios L, Gualtieri G, et al. Placental site trophoblastic tumour: Analysis of presentation, treatment, and outcome. *Gynecol Oncol*. 2013;129:58-62.
- Shih IM, Kurman RJ. Epithelioid trophoblastic tumor: a neoplasm distinct from choriocarcinoma and placental site trophoblastic tumor simulating carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 1998;22:1393-403.
- Zhu Y, Zhang GL, Zhang RB, et al. Sonographic image of cervix epithelioid trophoblastic tumor coexisting with mucinous adenocarcinoma in a postmenopausal woman: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(38).
- Чекалова М.А., Мещерякова Л.А. Эпителиоидная трофобластическая опухоль – редкая опухоль человека, ассоциированная с беременностью. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2006;6:18-27 [Chekalova MA, Meshcheriakova LA. Epitelioidnaya trofoblasticheskaia opukhol' – redkaia opukhol' cheloveka, assotsirovannaya s beremennostyu. *Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika*. 2006;6:18-27 (in Russian)].
- Qin J, Ying W, Cheng X, et al. A well-circumscribed border with peripheral Doppler signal in sonographic image distinguishes epithelioid trophoblastic tumor from other gestational trophoblastic neoplasms. *PLoS One*. 2014;9(11).

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.09.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 12.07.2021



OMNIDOCTOR.RU

Современные подходы к терапии инвазивных микозов у онкологических пациентов

А.О. Приходченко✉, В.М. Нечушкина, П.В. Вяткин

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова»
Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Наблюдается рост распространенности *Candida* spp., резистентных к флуконазолу; происходит переход от штаммов *C. albicans* к *C. non-albicans*. Диагностика инвазивных микозов, как и раньше, основывается на клинической картине и оценке факторов риска с последующим ретроспективным подтверждением диагноза микробиологическим методом. Эхинокандины – препараты выбора в терапии инвазивных/системных микозов у онкологических пациентов.

Ключевые слова: инвазивный кандидоз, системный кандидоз, флуконазол, эхинокандины, онкологические пациенты

Для цитирования: Приходченко А.О., Нечушкина В.М., Вяткин П.В. Современные подходы к терапии инвазивных микозов у онкологических пациентов. Современная Онкология. 2021; 23 (2): 349–353. DOI: 10.26442/18151434.2021.2.200708

REVIEW

Modern approaches to the therapy of invasive mycoses in cancer patients

Aleksey O. Prikhodchenko✉, Valentina M. Nechuskina, Pavel V. Vyatkin

Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

Abstract

There is an increase in the prevalence of *Candida fluco-R*, there is a transition from strains of *C. albicans* to *C. non-albicans*. Diagnosis of invasive fungal infections is based on a clinical picture and risk factor assessment with subsequent retrospective confirmation of the diagnosis by a microbiological method. Echinocandins are the drugs of choice in the therapy of invasive/systemic mycoses in cancer patients.

Keywords: invasive candidiasis, systemic candidiasis, fluconazole, echinocandins, oncological patient

For citation: Prikhodchenko AO, Nechuskina VM, Vyatkin PV. Modern approaches to the therapy of invasive mycoses in cancer patients. Journal of Modern Oncology. 2021; 23 (2): 349–353. DOI: 10.26442/18151434.2021.2.200708

Введение

Candida spp. являются основными грибковыми патогенами, вызывающими инвазивные микозы у пациентов как с нейтропенией, так и без нее. Количество *C. fluco-R* (флуконазол-резистентных) увеличивается из года в год. Большинство пациентов с инвазивным кандидозом имеют кандидемию без признаков поражения тканей или органов. Клиническая картина инвазивных микозов отличается отсутствием специфических симптомов, а также своевременной диагностики (быстрого определения вида и чувствительности к нему). В популяции онкологических пациентов отмечается увеличение случаев инвазивного кандидоза/кандидемии, обусловленных *non-albicans*-штаммами, что определяет увеличение инфекционной летальности, а также рост процента флуконазол-резистентных штаммов. Инвазивный кандидоз ассоциирован с развитием сепсиса, септического шока и полиорганной недостаточности, что определяет высокие фармакоэкономические затраты. Несмотря на улучшение диагностики и лечения, летальность при инвазивном кандидозе/кандидемии остается по-прежнему на высоком уровне 30–60% [1–10].

Летальность от кандидемии напрямую коррелирует с задержкой начала адекватной противогрибковой терапии [11, 12] (рис. 1).

Таким образом, одним из наиболее важных условий для достижения оптимальных клинических результатов является максимально раннее назначение адекватной терапии надежным, активным (фунгицидным) и безопасным препаратом. Это достаточно проблематично ввиду отсутствия методов раннего выявления инфекции, а также ряда недостатков азольных и полиеновых противогрибковых средств, которые раньше были препаратами выбора в терапии инвазивного кандидоза (покрывают не весь спектр грибов рода *Candida*, лекарственные взаимодействия для азолов и нефротоксичность для полиенов).

Статистика

Вероятность развития инвазивного кандидоза/системного микоза оценивается по клинической картине, а также тяжести состояния пациентов (SOFA > 6 баллов и APACHE > 16 баллов), и, главное, диагноз подтверждается ретроспективно. До поста-

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Приходченко Алексей Олегович – канд. мед. наук, зав. отд-нием анестезиологии-реанимации №2 Института анестезиологии-реаниматологии и трансфузиологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: evpatii2004@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4770-0034

Нечушкина Валентина Михайловна – д-р мед. наук, зам. дир. по науке Института онкогинекологии и маммологии, зав. онкологическим отд-нием хирургических методов лечения ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». ORCID: 0000-0002-1855-9692

Вяткин Павел Викторович – врач анестезиолог-реаниматолог отд-ния анестезиологии-реанимации №2 ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». ORCID: 0000-0003-2976-2562

✉ Aleksey O. Prikhodchenko – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: evpatii2004@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4770-0034

Valentina M. Nechuskina – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. ORCID: 0000-0002-1855-9692

Pavel V. Vyatkin – anesthesiologist-resuscitator, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. ORCID: 0000-0003-2976-2562

новки микробиологического диагноза не проводится либо проводится профилактическая терапия, что ведет либо к увеличению летальности в условиях отсутствия терапии, либо к появлению *fluco-R* штаммов [2–4].

Начиная с 2002 г. применение трех противогрибковых средств группы эхинокандинов значительно расширило исторически ограниченный арсенал препаратов, доступных для лечения инвазивного кандидоза. Благодаря действию на клеточную стенку грибов эхинокандины – анидулафунгин, каспофунгин и микафунгин – характеризуются превосходной противогрибковой активностью против *Candida* spp. и *Aspergillus* spp., низкой токсичностью, незначительными лекарственными взаимодействиями и фармакокинетической независимостью от функции почек и печени. Таким образом, эхинокандины быстро стали препаратами выбора при инвазивных и системных микозах.

В исследовании ЕРИС II, проведенном в 667 европейских отделениях интенсивной терапии, *Candida* spp. были вовлечены в 18,5% случаев с нозокомиальными инфекциями [13]. Согласно еще одному исследованию в отделениях интенсивной терапии 310 немецких больниц [14] грибы рода *Candida* составляли 24% инфекций.

В большом обследовании 24 тыс. случаев инфекций кровотока в американских больницах [8] *Candida* spp. были 4-м наиболее распространенным патогеном инфекций кровотока с частотой 4,6 случая на 10 тыс. госпитализаций. Исследование, проведенное Европейской конфедерацией медицинской микологии в нескольких европейских странах, показало, что число случаев кандидемии составляет 2,0–3,8 на 10 тыс. человек и 0,30–0,41 на 10 тыс. койко-дней. Большинство случаев было диагностировано в отделениях хирургии и интенсивной терапии (48,2 и 40,2% соответственно), 22,5% пациентов имели солидные опухоли, 17,4% получали стероиды, а 12,3% больных были гематологическими пациентами [15].

Факторы риска

Это распределение отражает факторы, предрасполагающие к развитию инвазивного кандидоза/кандидемии, определенные несколькими авторами [16]. Эти факторы включают в себя нейтропению, химиотерапию, колонизацию *Candida* spp., применение антибиотиков широкого спектра действия, наличие центрального венозного катетера, гемодиализ или почечную недостаточность, высокий балл по шкале APACHE II, искусственную вентиляцию легких, абдоминальную хирургию, перфорацию полого органа и возраст [17].

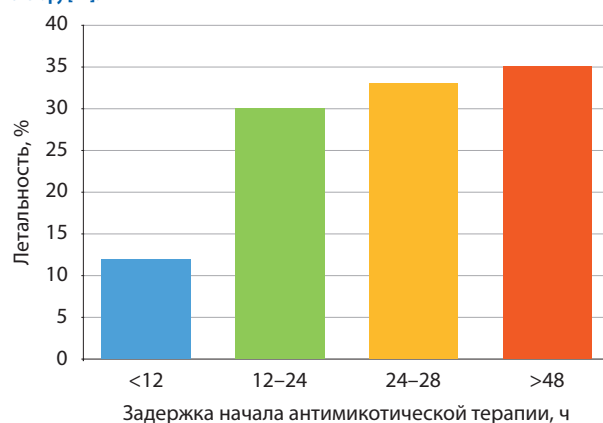
Другой важной группой риска являются реципиенты после трансплантации органов, получающие иммуносупрессивную терапию [18]. Для пациентов интенсивной терапии риск развития инвазивных грибковых инфекций возрастает после пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) более 7 дней [19].

Особенности противогрибкового иммунитета

Иммунитет онкологических пациентов определяется вторичным иммунодефицитом по причине обширной лимфодиссекции, массивной эксфузии, онкологического заболевания, спленэктомии. Противогрибковый иммунитет также определяется клеточным иммунитетом в силу низкой иммуногенности антигенов грибов рода *Candida*, т.е. он определяется завершенным фагоцитозом, который подразумевает под собой функциональный (здоровый) нейтрофил/фагоцит. В свою очередь, онкологические пациенты имеют либо незрелые нейтрофилы (зачастую несмотря на нейтрофилез), либо нейтропению, либо недостаточно функциональные нейтрофилы. Таким образом, ввиду клеточного иммунодефицита онкологических пациентов для лечения инвазивного/системного микоза требуется не фунгистатический, а фунгицидный препарат [2–4].

Вследствие большого количества факторов риска наличия у онкологических больных резистентных к флуконазолу штаммов, а также его фунгистатического эффекта флуконазолпрофилактика является неэффективной. Соответственно, в случае онкологических и онкохирургических больных современной антимикотической терапией является назначение эхинокандинов, обладающих фунгицидной активностью как *in vivo*, так и *in vitro*, а также имеющих хороший профиль безопасности.

Рис. 1. Зависимость уровня летальности (%) от времени начала противогрибковой терапии [11].
Fig. 1. Dependence of the mortality rate (%) on the time of initiation of antifungal therapy [11].



Когда начинать противогрибковую терапию?

Существует несколько прогностических шкал начала противогрибковой терапии. У онкологических пациентов видится перспективным использование следующих критериев назначения противогрибковой терапии:

- отсутствие динамики состояния пациента при максимальной хирургической санации очага инфекции и адекватной антибиотикотерапии;
- отсутствие положительной динамики уровня прокальцитонина на 2-е сутки (более 30%);
- сохраняющийся субфебрилитет;
- APACHE II >16 баллов;
- SOFA >6 баллов;
- дыхательная недостаточность (острое поражение легких/острый респираторный дистресс-синдром);
- наличие 5 и более факторов риска [2–4].

При наличии 3 и более критериев назначается лечебная доза флуконазола до получения результатов микробиологического исследования. В случае роста грибов рода *Candida* по результатам микробиологического исследования проводится смена флуконазола на один из препаратов группы эхинокандинов. Профилактическое назначение антимикотической терапии не проводится [2–4].

Основные характеристики эхинокандинов

Эхинокандины представляют собой полусинтетические липептиды, полученные из природных метаболитов, продуцируемых тремя различными грибами [20].

В отличие от азольных и полиеновых противогрибковых препаратов эхинокандины ингибируют синтез 1,3-β-D-глюкана, необходимого полисахаридного компонента клеточной стенки в *Candida* spp. и *Aspergillus* spp. В *Candida* spp. отсутствие этого основного структурного элемента приводит к разрушению клеточной стенки и последующему клеточному лизису, что объясняет фунгицидную активность препаратов против многих изолятов *Candida* при адекватных концентрациях [21]. Эхинокандины проявляют довольно сходную противогрибковую активность *in vitro* с преимущественно перекрывающимися минимальными диапазонами ингибирующей концентрации для клинически значимых видов [22]. Минимальная подавляющая концентрация против *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis* и *C. krusei* обычно значительно ниже, чем против *C. parapsilosis* или редкого вида *C. guilliermondii*. Однако это расхождение, по-видимому, не приводит к явно значимым различиям в клинической активности [23].

Несмотря на все более широкое использование эхинокандинов в течение последнего десятилетия, устойчивость к ним по-прежнему остается редкой и в значительной степени ограничивается возникновением *de novo* у пациентов с длительной продолжительностью лечения [24]. Это обнадеживает, учитывая тот факт, что точечные мутации в целевой субъединице фермента могут быть достаточными для индукции резистентности [25]. У эхинокандинов отсутствует перекрестная резистент-

ность, т.е. резистентные к каспофунгину изоляты остаются чувствительными к анидулафунгину и/или микафунгину [26, 27].

Эхинокандины являются исключительно парентеральными препаратами (пероральные формы отсутствуют).

Всем эхинокандинам свойственно накапливаться в органах, часто являющихся субстратами инвазивного кандидоза (печень, почки, селезенка, легкие). Например, в доклинических исследовательских моделях микафунгин имеет в 2–3 раза более высокую концентрацию в этих органах, чем в кровотоке [28], каспофунгин преимущественно накапливается в печени и, в меньшей степени, почках [29]. Анидулафунгин обладает довольно однородным распределением: его концентрация в 9–12 раз выше во всех четырех исследованных органах-моделях [30]. Анидулафунгин подвергается медленной химической деградации до неактивных пептидных продуктов [31], тогда как другие эхинокандины в некоторой степени метаболизируются в печени посредством N-ацетилирования или катехол-O-метилтрансферазы [32]. Это определяет необходимость коррекции дозы, ограничения использования при печеночной недостаточности, а также взаимодействия с лекарственными средствами.

Ни один из эхинокандинов не достигает адекватных концентраций в спинномозговой жидкости, глазном яблоке или моче, что определяет отсутствие показаний к их применению при кандидозном менингите, эндофтальмите и мочевиной инфекции [33–35].

Анидулафунгин применяется в дозировке 100 мг/сут (с первой насыщающей дозой 200 мг/сут) [36] для всех пациентов независимо от массы тела, функций органа, возраста или расы [37–39]. Из-за отсутствия какого-либо печеночного метаболизма не было обнаружено клинически значимых взаимодействий для анидулафунгина [40–42], поэтому препарат можно использовать в фиксированной дозе независимо от печеночной функции.

Дозировка каспофунгина должна регулироваться в зависимости от массы тела и функции печени. Кроме того, пациенты, получающие лечение индукторами печеночного обмена, должны принимать более высокие дозы [43]. Стандартная доза составляет 50 мг/сут (после начальной нагрузочной дозы 70 мг в день 1). Пациенты весом >80 кг должны получать 70 мг/сут в качестве поддерживающей дозы. Большие дозы (150 мг/сут) каспофунгина были использованы в клиническом исследовании по инвазивному кандидозу. Не было отмечено существенных различий в токсичности или эффективности против стандартных доз [44]. Умеренная печеночная недостаточность (показатель Child-Pugh 7–9) требует сокращения поддерживающей дозы до 35 мг/сут [45]. Каспофунгин не должен использоваться у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (показатель Child-Pugh >9) [40].

Дозировка микафунгина зависит от цели лечения (терапия или профилактика) и массы тела. Терапевтическое использование требует удвоенной дозы по сравнению с профилактической. У пациентов с весом ≤40 кг микафунгин должен быть дозирован на килограмм массы тела (2 мг/кг или 1 мг/кг для профилактики), тогда как более тяжелые пациенты получают фиксированную дозу 100 мг/сут (или 50 мг/сут для профилактики). Доза может быть удвоена у пациентов с недостаточным начальным ответом. Дозы микафунгина не зависят от функций органов, однако препарат не должен использоваться у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью из-за отсутствия данных.

Как правило, эхинокандины характеризуются низким потенциалом лекарственных взаимодействий, что является крайне важным фактором для противогрибковых средств, которые, как известно, включали множественные фармакокинетические (азолы) или проблематичные фармакодинамические (полиены) взаимодействия. Поддерживающую дозу каспофунгина из-за его метаболизма в печени нужно увеличивать до 70 мг/сут у пациентов, одновременно получающих индукторы ферментов, такие как рифампицин, дексаметазон, фенитоин или карбамазепин [43]. Другие потенциальные взаимодействия каспофунгина включают иммунодепрессанты [46]. Микафунгин увеличивает экспозицию амфотерицина В, требуя анализа риска/пользы и тщательного мониторинга токсичности амфотерицина В. Кроме того, микафунгин увеличивает

экспозицию итраконазола, сиролимуса и нифедипина, требуя мониторинга и, соответственно, снижения дозы [47].

Эхинокандины имеют в целом благоприятный профиль безопасности и переносимости. Наиболее частыми побочными эффектами являются инфузионные реакции (преимущественно флебит и лихорадка), дисфункция печени, умеренная гипокалиемия, кожная сыпь и головная боль [46, 47].

Когда назначать эхинокандины?

Вопрос профилактического назначения эхинокандинов остается открытым. Исследования указывают на их потенциальную полезность в профилактике кандидозной инфекции у гематологических пациентов с высоким риском ее развития, однако данные исследований у негематологических пациентов не доказывают необходимость профилактического назначения эхинокандинов. Их профилактическое использование будет подвергать большое число пациентов возможным побочным эффектам этих препаратов, а также способствовать формированию резистентных к эхинокандинам штаммов в будущем. Учитывая ограниченные возможности лечения пациентов после применения эхинокандинов, широкое применение этих средств с целью профилактики инвазивного кандидоза представляется необоснованным, не говоря уже о высоких экономических затратах. Профилактическое использование эхинокандинов в настоящее время является вариантом для отдельных гематологических пациентов, у которых азолы не применяются из-за проблем с переносимостью или неуправляемых лекарственных взаимодействий.

Эхинокандины являются фунгицидными препаратами против большинства штаммов *Candida* в отличие от азолов [21], что потенциально позволяет более быстро и качественно воздействовать на грибы этого рода. Фунгицидность эхинокандинов имеет крайне высокое значение при терапии пациентов с сепсисом/септическим шоком, когда на счету каждый час. Будучи полностью активными против *C. glabrata* и *C. krusei*, эхинокандины обеспечивают важную меру дополнительной терапевтической надежности в ситуациях, когда лечение следует начинать в отсутствие идентификации видов или даже до получения результатов культурального исследования крови, особенно у пожилых пациентов [48], а также у гематологических/онкологических пациентов, у которых были описаны очень высокие показатели резистентности к флуконазолу [49]. К тому же это особенно актуально у пациентов с сепсисом или септическим шоком с узким временным окном возможности для начала эффективной терапии для сохранения оптимальных шансов на выживание [50, 51].

При развитии инвазивных грибковых инфекций у пациентов часто возникают дисфункции органов (вплоть до полиорганной недостаточности). Будучи фармакокинетически независимыми от функций почек, эхинокандины не нуждаются в коррекции дозы у пациентов со всеми степенями почечной недостаточности или заместительной почечной терапии, в то время как дозировка флуконазола нуждается в коррекции у пациентов с нарушенной функцией почек, а также при проведении гемодиализа или гемоперфузии [52].

Низкая склонность эхинокандинов к взаимодействию с лекарственными средствами может обеспечить значительное упрощение лечения у тяжелобольных пациентов, имеющих множественные побочные эффекты. Будучи ингибиторами и субстратами печеночных ферментов, азолы связаны со множеством лекарственных взаимодействий [53], осложняющих терапию пациентов и потенциально угрожающих успеху лечения. Эту проблему следует нивелировать с помощью перевода пациентов на терапию эхинокандинами.

Активность против биопленок – еще одна особенность, которая отличает эхинокандины и азолы. Именно эхинокандины являются препаратами выбора у онкологических пациентов с кандидемией, особенно в ситуациях, когда раннее удаление катетеров представляется неосуществимым. Даже у пациентов, у которых катетеры удаляются в течение первых 2 дней терапии, эхинокандины могут более эффективно действовать на грибы рода *Candida*, учитывая их фунгицидное действие.

Степ-терапия инвазивных микозов

В 2017 г. профессор Кулберг опубликовал данные метаанализа 6 клинических исследований одного из эхинокандинов у различных групп пациентов с инвазивным кандидозом. Пять проанализированных исследований из шести включали пациентов без нейтропении. Пациенты получали самую разную сопутствующую терапию, около 18,7% были в тяжелом состоянии: >20 баллов по APACHE II. Средний балл по шкале APACHE II составил 14,9. Медиана возраста 57,5 года. Главными факторами риска развития инвазивного кандидоза/кандидемии у пациентов были: системное назначение антибиотиков широкого спектра действия (88,4%), наличие центрального венозного катетера (79,2%), пребывание в ОРИТ более 4 сут (49,6%), парентеральное питание (45,25%) и наличие в ближайшем анамнезе хирургического вмешательства (44,7%). Терапия назначалась эмпирически, однако позже было получено лабораторное подтверждение наличия инвазивного кандидоза/кандидемии, причем в 75,5% случаев наблюдалась изолированная кандидемия, в 20,6% – только инвазивный кандидоз и в 3,7% случаев – смешанная кандидозная инфекция. В 92% случаев был получен только один изолят *Candida*, в 45,8% – *albicans* и 54,2% – *non-albicans* внутри этой подгруппы. В 8% случаев было получено более одного изолята (из них 72,1% – *albicans* + *non-albicans* и 27,9% – 2 и более *non-albicans*). Общий ответ на терапию составил 76,4%, клинический ответ – 80,3%, микробиологический ответ – 82,4%. На момент окончания внутривенной терапии микробиологическая эффективность при *C. albicans* составила 77,5%, а *non-albicans* – от 66,2 (*C. tropicalis*) до 78,8% (*C. glabrata*).

Важно отметить, что во всех исследованиях, кроме одного (в которое включались пациенты в состоянии нейтропении), использовалась так называемая степ-терапия. Ее суть состоит в том, что пациент получает эхинокандин эмпирически, до стабилизации клинического состояния (от 5 до 10 дней от начала терапии). После этого возможен перевод на пероральную терапию антимикотиком другого класса (как правило, назначались азолы: флуконазол или вориконазол, применяемый при наличии флуконазол-резистентных штаммов или риске сочетанной грибковой инфекции). Степ-терапия имеет под собой как фармакоэкономическое, так и фармакоэкологическое обоснование: снижение риска формирования эхинокандин-резистентных штаммов [54].

Выводы:

1. Наблюдается рост распространенности *Candida fluco-R*, происходит переход от штаммов *C. albicans* к *C. non-albicans*.
2. Необходим постоянный инфекционный мониторинг ввиду увеличения доли *C. non-albicans* и *C. albicans fluco-R*.
3. Диагностика инвазивных микозов, как и раньше, основывается на клинической картине и оценке факторов риска с последующим ретроспективным подтверждением диагноза микробиологическим методом. Это значит, что терапия должна назначаться эмпирически, с параллельной диагностикой, для уточнения вида возбудителя.

4. Эхинокандины – препараты выбора в терапии инвазивных/системных микозов у онкологических пациентов.

5. Использование степ-терапии позволяет оптимизировать терапию инвазивного кандидоза/кандидемии в ОРИТ.

Заключение

По всему миру из года в год растет количество инвазивных грибковых инфекций. Особому риску кандидемии подвергаются пациенты в ОРИТ по причине их тяжелого состояния и таких факторов риска, как наличие центральных венозных катетеров, длительность пребывания в ОРИТ, почечная недостаточность (гемодиализ), вторичный иммунодефицит (онкология, состояние после химиотерапии), антибактериальная терапия широкого спектра действия или парентеральное питание. Последние исследования кандидемии указывают на изменения в эпидемиологии и переход к видам *C. non-albicans*, в частности *C. glabrata* и *C. krusei*.

Эта информация заставляет задуматься над изменением мер по профилактике и принципов лечения грибковых инфекций с учетом резистентности к флуконазолу штаммов *non-albicans*. К тому же растет число *C. fluco-R* в целом. Количество *C. fluco-R* in vivo значительно возрастает в силу особенностей противогрибкового иммунитета и вторичного иммунодефицита пациентов в критических состояниях. Септический шок у пациентов с онкологическим заболеванием чаще всего вызван бактериями, а в 1/4 случаев ассоциирован с грибами рода *Candida*. Системные микозы часто наблюдаются у пожилых больных с факторами риска развития системных микозов, у которых скомпрометирована функция почек и печени или которые получают нефро- и гепатотоксичные препараты (химиотерапия и т.д.), что может привести к почечной и печеночной недостаточности.

Ведущим методом для определения *Candida* spp. все еще является микробиологическая диагностика. К сожалению, в условиях интенсивной терапии она подтверждает диагноз исключительно ретроспективно.

Максимально раннее начало антифунгальной терапии снижает летальность пациентов. Вследствие увеличения количества штаммов *C. non-albicans* и роста количества *C. fluco-R* в последние годы препаратами выбора для лечения инвазивных и системных микозов становятся эхинокандины. Удаление центрального венозного катетера способствует достоверному увеличению выживаемости при системных микозах.

Возможности степ-терапии позволяют оптимизировать терапию эхинокандинами. Очень важно проводить противогрибковую терапию не менее 14 дней с момента отрицательного результата посева.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Веселов А.В. Эмпирическая терапия инвазивного кандидоза в отделениях реанимации и интенсивной терапии: современное состояние проблемы. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2011;13(1):4-18 [Veselov AV. Empirical therapy of invasive candidiasis in intensive care units: current state of the problem. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2011;13(1):4-18 (in Russian)].
2. Некаев И.В., Приходченко А.О., Ломидзе С.В., Сытов А.В. Интенсивная терапия системных микозов в онкохирургии. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. 2014;25(1-2):52-8 [Nekhaev IV, Prihodchenko AO, Lomidze SV, Sytov AV. Intensive therapy of systemic mycoses in oncology. *Vestnik RONTs im. N.N. Blokhina RAMN*. 2014;25(1-2):52-8 (in Russian)].
3. Некаев И.В., Приходченко А.О., Ломидзе С.В., Сытов А.В. Диагностика и лечение системных микозов в онкохирургии. *Инфекции в хирургии*. 2014;2:17-21 [Nekhaev IV, Prihodchenko AO, Lomidze SV, Sytov AV. Diagnosis and treatment of systemic mycoses in oncology. *Infection in surgery*. 2014;2:17-21 (in Russian)].
4. Некаев И.В., Приходченко А.О., Бударгин Е.Е., и др. Флуконазол. Эхинокандины. Системные микозы. *Медицинский алфавит*. 2015;3(14):23-9 [Nekhaev IV, Prihodchenko AO, Budargin EE, et al. Fluconazole. Echinocandins. Systemic mycoses. *Meditsinskiy alfavit*. 2015;3(14):23-9 (in Russian)].
5. Wey SB, Mori M, Pfaff MA, et al. Hospital-acquired candidemia. The attributable mortality and excess length of stay. *Arch Intern Med*. 1988;148:2642-5.
6. Voss A, le Noble JL, Verdun Lunel FM, et al. Candidemia in intensive care unit patients: risk factors for mortality. *Infection*. 1997;25:8-11.
7. Blot SI, Vandewoude KH, Hoste EA, Colardyn FA. Effects of nosocomial candidemia on outcomes of critically ill patients. *Am J Med*. 2002;113:480-5.
8. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, et al. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis*. 2004;39:309-17.
9. Gudlaugsson O, Gillespie S, Lee K, et al. Attributable mortality of nosocomial candidemia, revisited. *Clin Infect Dis*. 2003;37:1172-7.
10. Zaoutis TE, Argon J, Chu J, et al. The epidemiology and attributable outcomes of candidemia in adults and children hospitalized in the United States: a propensity analysis. *Clin Infect Dis*. 2005;41:1232-9.
11. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:3640-5.
12. Garey KW, Rege M, Pai MP, et al. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. *Clin Infect Dis*. 2006;43:25-31.
13. Vincent JL, Rello J, Marshall J, et al. EPIC II Group of Investigators: International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*. 2009;302:2323-9.
14. Engel C, Brunkhorst FM, Bone HG, et al. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med*. 2007;33:606-18.
15. Tortorano AM, Kibbler C, Peman J, et al. Candidaemia in Europe: epidemiology and resistance. *Int J Antimicrob Agents*. 2006;27:359-66.
16. Guery BP, Arendrup MC, Auzinger G, et al. Management of invasive candidiasis and candidemia in adult non-neutropenic intensive care unit patients: Part I. Epidemiology and diagnosis. *Intensive Care Med*. 2009;35:55-62.
17. Muñoz P, Burillo A, Bouza E. Criteria used when initiating antifungal therapy against *Candida* spp. in the intensive care unit. *Int J Antimicrob Agents*. 2000;15:83-90.

18. Singh N. Fungal infections in the recipients of solid organ transplantation. *Infect Dis Clin North Am.* 2003;17:113-34.
19. Pelz RK, Lipsett PA, Swoboda SM, et al. The diagnostic value of fungal surveillance cultures in critically ill patients. *Surg Infect (Larchmt).* 2000;1:273-81.
20. Denning DW. Echinocandin antifungal drugs. *Lancet.* 2003;362:1142-51.
21. Pound MW, Townsend ML, Drew RH. Echinocandin pharmacodynamics: review and clinical implications. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65(6):1108-18.
22. Pfaller MA, Boyken L, Hollis RJ, et al. Wild-type MIC distributions and epidemiological cutoff values for the echinocandins and *Candida* spp. *J Clin Microbiol.* 2010;48(1):52-6.
23. Kale-Pradhan PB, Morgan G, Wilhelm SM, Johnson LB. Comparative efficacy of echinocandins and nonechinocandins for the treatment of *Candida parapsilosis* Infections: a meta-analysis. *Pharmacotherapy.* 2010;30:1207-13.
24. Sun HY, Singh N. Characterisation of breakthrough invasive mycoses in echinocandin recipients: an evidence-based review. *Int J Antimicrob Agents.* 2010;35:211-18.
25. Perlman DS. Resistance to echinocandin-class antifungal drugs. *Drug Resist Updat.* 2007;10:121-30.
26. Cota J, Carden M, Graybill JR, et al. In vitro pharmacodynamics of anidulafungin and caspofungin against *Candida glabrata* isolates, including strains with decreased caspofungin susceptibility. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50(11):3926-8.
27. Edlind T, Healey K, Johnson M, Katiyar S. *Candida glabrata* CRS-MIS Mutants: Caspofungin Reduced Susceptibility but Micafungin Increased Susceptibility. 2010. Poster M-393; 50th ICAAC, Boston, MA, USA.
28. Niwa T, Yokota Y, Tokunaga A, et al. Tissue distribution after intravenous dosing of micafungin, an antifungal drug, to rats. *Biol Pharm Bull.* 2004;27:1154-6.
29. Hajdu R, Thompson R, Sundelof JG, et al. Preliminary animal pharmacokinetics of the parenteral antifungal agent MK-0991 (L-743, 872). *Antimicrob Agents Chemother.* 1997;41:2339-44.
30. Damle B, Stogniew M, Dowell J. Pharmacokinetics and tissue distribution of anidulafungin in rats. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52:2673-6.
31. Damle BD, Dowell JA, Walsky RL, et al. In vitro and in vivo studies to characterize the clearance mechanism and potential cytochrome P450 interactions of anidulafungin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53:1149-56.
32. Eschenauer G, Depesle DD, Carver PL. Comparison of echinocandin antifungals. *Ther Clin Risk Manag.* 2007;3:71-97.
33. Deresinski SC, Stevens DA. Caspofungin. *Clin Infect Dis.* 2003;36:1445-57.
34. Chandrasekar PH, Sobel JD. Micafungin: a new echinocandin. *Clin Infect Dis.* 2006;42:1171-8.
35. Vazquez JA, Sobel JD. Anidulafungin: a novel echinocandin. *Clin Infect Dis.* 2006;43:215-22.
36. Krause DS, Reinhardt J, Vazquez JA, et al. Anidulafungin Invasive Candidiasis Study Group. Phase 2, randomized, dose-ranging study evaluating the safety and efficacy of anidulafungin in invasive candidiasis and candidemia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48:2021-4.
37. Dowell JA, Knebel W, Ludden T, et al. Population pharmacokinetic analysis of anidulafungin, an echinocandin antifungal. *J Clin Pharmacol.* 2004;44:590-8.
38. Dowell JA, Stogniew M, Krause D, Damle B. Anidulafungin does not require dosage adjustment in subjects with varying degrees of hepatic or renal impairment. *J Clin Pharmacol.* 2007;47:461-70.
39. European Medicines Agency. Ecalta® summary of product characteristics. 2010.
40. Dowell JA, Stogniew M, Krause D, et al. Assessment of the safety and pharmacokinetics of anidulafungin when administered with cyclosporine. *J Clin Pharmacol.* 2005;45:227-33.
41. Dowell JA, Stogniew M, Krause D, et al. Lack of pharmacokinetic interaction between anidulafungin and tacrolimus. *J Clin Pharmacol.* 2007;47:305-14.
42. Dowell JA, Schranz J, Baruch A, Foster G. Safety and pharmacokinetics of coadministered voriconazole and anidulafungin. *J Clin Pharmacol.* 2005;45:1373-82.
43. Stone JA, Migoya EM, Hickey L, et al. Potential for interactions between caspofungin and nelfinavir or rifampin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48:4306-14.
44. Betts RF, Nucci M, Talwar D, et al. Caspofungin High-Dose Study Group A Multicenter, double-blind trial of a high-dose caspofungin treatment regimen versus a standard caspofungin treatment regimen for adult patients with invasive candidiasis. *Clin Infect Dis.* 2009;48:1676-84.
45. Mistry GC, Migoya E, Deutsch PJ, et al. Single- and multiple-dose administration of caspofungin in patients with hepatic insufficiency: implications for safety and dosing recommendations. *J Clin Pharmacol.* 2007;47:951-61.
46. European Medicines Agency. Cancidas® summary of product characteristics. 2009. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cancidas-previous-caspofungin-msd>. Accessed: 24.08.2020.
47. European Medicines Agency. Mycamine® summary of product characteristics. 2010. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mycamine>. Accessed: 25.08.2020.
48. Sandven P, Beavanger L, Digraanes A, et al. Norwegian Yeast Study Group Candidemia in Norway (1991 to 2003): results from a nationwide study. *J Clin Microbiol.* 2006;44:1977-81.
49. Slavin MA, Sorrell TC, Marriott D, et al. Australian Candidemia Study, Australasian Society for Infectious Diseases: Candidemia in adult cancer patients: risks for fluconazole-resistant isolates and death. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65:1042-51.
50. Kumar A, Skrobik I, Guzman J, et al. CATSS Database Research Group. The high mortality of *Candida* septic shock is explained by excessive delays in initiation of antifungal therapy. Poster K-2174; 47th ICAAC, Chicago, IL, USA, 2007.
51. Taur Y, Cohen N, Dubnow S, et al. Effect of antifungal therapy timing on mortality in cancer patients with candidemia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:184-90.
52. European Medicines Agency. Diflucan® summary of product characteristics. 2010. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/diflucan>. Accessed: 24.08.2020.
53. Nivoix Y, Ubeaud-Sequier G, Engel P, et al. Drug-drug interactions of triazole antifungal agents in multimorbid patients and implications for patient care. *Curr Drug Metab.* 2009;10(4):395-409.
54. Kullberg BJ, Vasquez J, Moosikapun P. Efficacy of anidulafungin in 539 patients with invasive candidiasis: a patient-level pooled analysis of six clinical trials. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72(8):2368-77. DOI:10.1093/jac/dkx116

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.10.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 12.07.2021



OMNIDOCTOR.RU

Важность профилактики нейтропении в терапии злокачественных опухолей головы и шеи

Обзор выступления доктора медицинских наук, профессора, заведующего отделением опухолей головы и шеи Клинического госпиталя «Лапино», президента Российского общества специалистов по опухолям головы и шеи Али Мурадовича Мудунова. Выступление состоялось в рамках Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи 2021».

Аннотация

Гематологическая токсичность – наиболее частое осложнение химиотерапии. Наиболее опасным проявлением гематологической токсичности является фебрильная нейтропения (ФН). ФН становится причиной редукции доз, удлинения междозовых интервалов, что негативно влияет на отдаленные результаты лечения, снижает выживаемость, увеличивает риск смерти, частоту инфекционных осложнений, госпитализаций, стоимость лечения. Риск ФН необходимо оценивать до начала терапии, применяя общий алгоритм из протокола профилактики ФН препаратами класса гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (Г-КСФ). Профилактика Г-КСФ требуется на протяжении всех циклов миелосупрессивной терапии. Для профилактики ФН наиболее эффективным является применение пегилированной формы Г-КСФ. Пациенты с плоскоклеточным раком головы и шеи, получающие схему терапии TPF или DCF с включением доцетаксела и цисплатина, входят в группу обязательной первичной профилактики нейтропении. У этих пациентов в случае наличия факторов риска развития ФН или нейтропении 3–4-й степени тяжести предпочтительно использование пегилированных форм Г-КСФ (эмпэгфилграстим).

Ключевые слова: злокачественные опухоли головы и шеи, гематологическая токсичность, миелотоксичность, фебрильная нейтропения, гранулоцитарные колониестимулирующие факторы, филграстим, эмпэгфилграстим, профилактика

Для цитирования: Важность профилактики нейтропении в терапии злокачественных опухолей головы и шеи. Современная Онкология. 2021; 23 (2): 356–360. DOI: 10.26442/18151434.2021.2.201018

NEWS

The importance of the prevention of treatment induced neutropenia in patients with malignant neoplasms of the head and neck

The review of A.M. Mudunov's speech. The speech took place within the framework of the Saint Petersburg International Oncology Forum "White Nights 2021"

Abstract

Hematological toxicity is the most common complication of chemotherapy. The most dangerous manifestation of hematological toxicity is febrile neutropenia (FN). FN reduces survival, increases the risk of death, the frequency of infectious complications, hospitalizations, the cost of treatment. The risk of FN should be assessed before the beginning of the therapy, using the general algorithm from the protocol to prevent FN applying the granulocyte colony-stimulating factors (G-CSF). G-CSF for the prevention is required throughout all cycles of myelosuppressive therapy. For the prevention of FN, the most effective is the use of PEGylated G-CSF. Patients with head and neck squamous cell carcinoma, receiving the TPF or DCF regimen, combined with docetaxel and cisplatin, are included in the group of routine primary prophylaxis for neutropenia. In case of developing 3–4 grade FN in these patients, the use of PEGylated G-CSF (empegfilgrastim) is preferable.

Keywords: malignant neoplasms of the head and neck, hematological toxicity, myelotoxicity, febrile neutropenia, granulocyte colony-stimulating factors, filgrastim, empegfilgrastim, prevention

For citation: The importance of the prevention of treatment induced neutropenia in patients with malignant neoplasms of the head and neck. Journal of Modern Oncology. 2021; 23 (2): 356–360. DOI: 10.26442/18151434.2021.2.201018

Нейтропения у онкологических пациентов. Алгоритм оценки риска развития фебрильной нейтропении и меры профилактики

Свое выступление профессор А.М. Мудунов начал с разъяснения терминологии поддерживающей и сопроводительной терапии. **Поддерживающая терапия** – это система мероприятий, направленных на профилактику и лечение нежелательных явлений (НЯ), возникающих от злокачественного процесса и/или проводимого противоопухолевого лечения [1]. **Сопроводительная терапия**, в соответствии с современными представлениями, направлена на уменьшение негативных последствий основного лечения (как правило, химиотерапии – ХТ и иммунотерапии, иногда – таргетной терапии или лучевой терапии) или на коррекцию его действия [2].

Гематологическая токсичность (миелотоксичность) – наиболее частое осложнение ХТ, наблюдаемое у 85–90% пациентов. Миелотоксичность – или повреждение костного мозга – проявляется снижением содержания числа лейкоцитов, тромбоцитов и эритроцитов в периферической крови. Наиболее опасным проявлением миелотоксичности является фебрильная нейтропения (ФН).

Риск ФН необходимо оценивать до начала терапии, применяя общий алгоритм из протокола профилактики ФН препаратами класса гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (Г-КСФ). На сегодняшний день выделяют 3 группы:

- С низким риском ФН (не более 10%). Пациентам этой группы не рекомендованы какие-либо профилактические мероприятия, в частности назначение Г-КСФ, у них проводится мониторинг с оценкой рисков на каждом курсе ХТ.

- С промежуточным риском ФН (10–20%). Если назначенная схема лечения сопровождается риском ФН от 10 до 20% и пациент имеет 1 и более факторов риска, ему необходимо проводить первичную профилактику ФН. К основным факторам риска относятся: возраст старше 65 лет, тяжелая сопутствующая патология, ECOG ≥ 2 и ряд других параметров. Больные нуждаются в мониторинге параметров, которые могут приводить к увеличению риска в ходе лечения.
- С высоким риском развития ФН (более 20%). Пациентам этой группы необходимо проводить первичную профилактику ФН с помощью препаратов класса Г-КСФ на 1-м цикле и всех последующих.

Вторичная профилактика проводится:

- 1) при развитии фебрильной нейтропении после 2 последовательных эпизодов удлинения интервалов между курсами и/или 2-кратной редукции дозы на фоне адъювантной ХТ, а также после единственного эпизода удлинения интервалов между курсами и/или редукции дозы при неадъювантной ХТ, адъювантной ХТ рака молочной железы (РМЖ), ХТ мелкоклеточного рака легкого, радикальном химиолучевом лечении;
- 2) при развитии ФН на предшествующем курсе ХТ.

Успешность лечения всегда имеет комплексный характер. Наиболее важными факторами являются оптимальные дозы противоопухолевых лекарственных препаратов и полноценный режим проведения лечения. Соблюдение этих условий способствует продлению безрецидивной выживаемости, общей выживаемости (ОВ), сохранению и улучшению качества жизни. И наоборот, снижение интенсивности дозы за счет как редукции суммарной цикловой дозы цитостатического агента, так и удлинения интервала между курсами достоверно негативно влияет на результаты терапии. Наибольшее значение это имеет для пациентов с высокой чувствительностью опухоли к лекарственному противоопухолевому воздействию, когда есть шансы на длительную ремиссию и продолжительность жизни в случае проведения полноценного запланированного режима лечения. В таких случаях первичная профилактика препаратами класса Г-КСФ показана на всех циклах миелосупрессивной терапии в обязательном порядке.

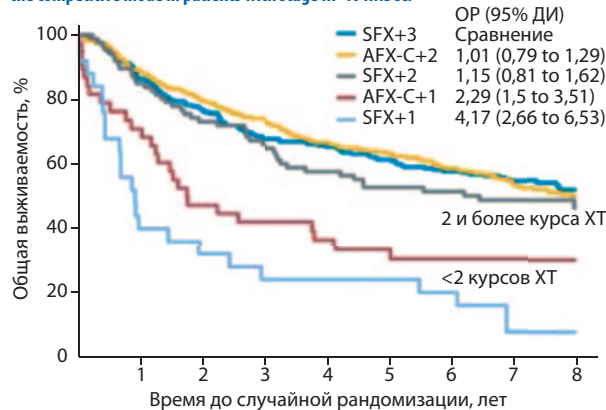
ФН у пациентов с опухолями головы и шеи. Влияние соблюдения запланированной относительной дозоинтенсивности на результаты эффективности лечения

В нашей стране общее число пациентов с онкологическими заболеваниями составляет порядка 550 тыс., и примерно 15% из них (около 45 тыс. человек) относятся к группе высокого риска развития ФН. Целый ряд нозологий, включая опухоли головы и шеи (ОГШ), требует проведения цитотоксических режимов терапии, увеличивающих риск развития нейтропении.

ХТ у пациентов со злокачественными ОГШ может проводиться на всех этапах лечения. Наличие неблагоприятных патоморфологических признаков по результатам хирургического вмешательства диктует необходимость адъювантного лечения. Эффективность комбинации лучевой и ХТ в послеоперационном периоде доказана результатами ряда исследований, проведенных в середине 2000-х годов. Показано, что при наличии неблагоприятных прогностических факторов добавление цисплатины к адъювантной лучевой терапии приводит к значительному улучшению прогноза заболевания.

При лечении местно-распространенного рака III–IV стадий применяется индукционная ХТ, у пациентов со II–III стадиями опухолевого процесса применяется конкурентная химиолучевая терапия (ХЛТ). И в том и другом случае используются, как правило, таксан- или цисплатин-содержащие схемы ХТ, обладающие высоким уровнем гематологической токсичности: частота нейтропении может достигать 25–50%, частота ФН – 10%. ФН – это тяжелое жизнеугрожающее осложнение ХТ. ФН снижает выживаемость, увеличивает риск смерти, частоту инфекционных осложнений, госпитализаций и, безусловно, стоимость лечения. Летальность при ФН может достигать 50%. Таким образом, ФН остается одним из наиболее грозных осложнений химиотерапии, негативно влияющих на прогноз заболевания.

Рис. 1. Исследование RTOG-0129 (2002–2005 гг.). Пациенты с ПРГШ. Сравнение эффективности конкурентной ХЛТ в зависимости от количества курсов ХТ в конкурентном режиме у пациентов с ПРГШ III–IV стадий.
Fig. 1. The RTOG 0129 study (from 2002 to 2005). Patients with head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). The comparison of the efficacy of competitive chemoradiotherapy depending on the number of chemotherapy courses within the competitive mode in patients with stage III–IV HNSCC.



Необходимость следования протоколам и схемам лечения в полной мере относится к терапии злокачественных ОГШ. В исследовании RTOG-0129 с включением 743 пациентов проводилось сравнение эффективности ХЛТ в зависимости от количества курсов ХТ в конкурентном режиме у пациентов с III–IV стадиями плоскоклеточного рака головы и шеи (ПРГШ). У пациентов, получивших менее 2 курсов ХТ, отмечалось значимое ухудшение ОВ (рис. 1) [3].

В 2020 г. Российским обществом клинической онкологии (RUSSCO) был инициирован опрос, в котором приняли участие 64 онколога¹. Анализ полученных результатов выявил: 41% респондентов не проводят оценку риска развития нейтропении для большинства своих пациентов в рутинной практике, 42% респондентов часто сталкиваются с дозопонижающей нейтропенией, 41% респондентов предпочитают модифицировать режим ХТ для профилактики нейтропении, пренебрегая профилактической мерой в виде назначения Г-КСФ.

Очевидно, что существуют определенные стереотипы в принятии решений среди онкологов и химиотерапевтов. Так, ранее считалось, что Г-КСФ снижают длительность ФН, но не снижают риски ее возникновения. К настоящему времени доказано, что Г-КСФ эффективны в качестве меры профилактики развития ФН и соблюдения дозоинтенсивности лечения [4]. Данное утверждение справедливо для разных нозологий: ПРГШ, РМЖ, рака яичников, колоректального рака. При РМЖ снижение запланированной относительной дозоинтенсивности (ОДИ) более чем на 15% приводит к падению ОВ на 16 мес [5]. У пациенток с диагнозом рака яичников снижение ОДИ более чем на 15% сокращает ОВ на 25%, или 11 мес [5]. При колоректальном раке соблюдение протокола терапии увеличивает ОВ и выживаемость без прогрессирования на 16 и 13% соответственно [6].

Рядом крупных международных метаанализов доказано, что применение препаратов класса Г-КСФ увеличивает ОВ и снижает смертность:

- метаанализ 2013 г., в который включены данные 61 исследования и 10 тыс. пациентов с медианой наблюдения 2 года. Зафиксировано увеличение выживаемости на 14% (рис. 2) [7];
- метаанализ 2007 г., в который вошли данные 17 рандомизированных исследований и почти 3,5 тыс. пациентов с солидными опухолями и лимфопролиферативными заболеваниями [8]. Показано, что применение Г-КСФ снижает риски ранней смерти и смерти от инфекционных осложнений на 40 и 45% соответственно [8].

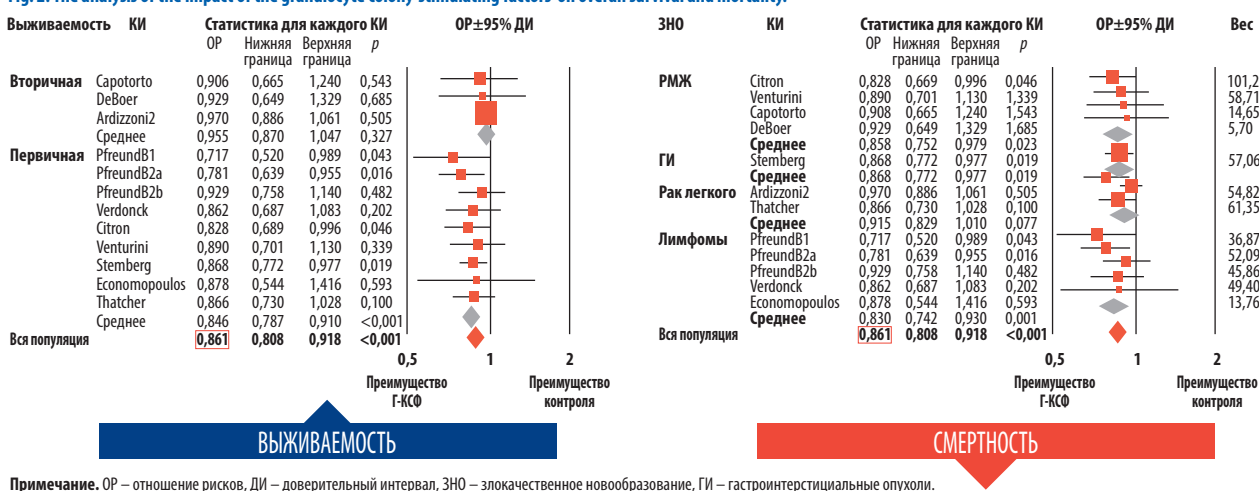
Длительность профилактики Г-КСФ

Профилактика Г-КСФ требуется на протяжении всех циклов миелосупрессивной терапии. Это подтверждено рядом ра-

¹ Анкетирование на сайте: www.rosoncology.ru.

Рис. 2. Анализ влияния Г-КСФ на ОВ и смертность.

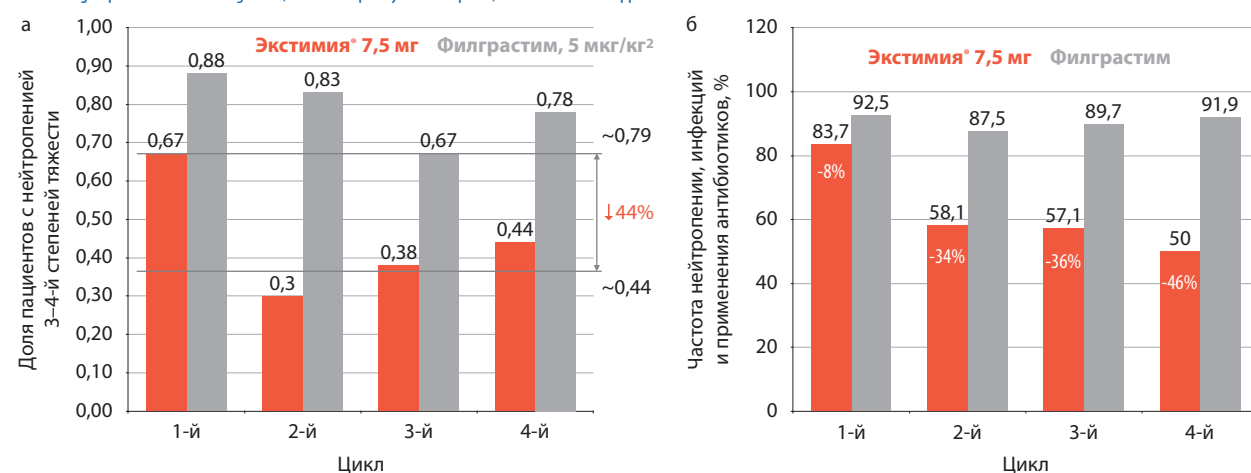
Fig. 2. The analysis of the impact of the granulocyte colony-stimulating factors on overall survival and mortality.



Примечание. ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал, ЗНО – злокачественное новообразование, ГИ – гастроинтестинальные опухоли.

Рис. 3. Сопоставление эффективности филграстима и препарата Экстимия® (данные регистрационного исследования эмпагфилграстима): а – частота возникновения нейтропении 3–4-й степени тяжести после каждого из 4 циклов ХТ в группах препарата Экстимия® и филграстима; б – частота нейтропении, инфекций и применения антибиотиков.

Fig. 3. The comparison of the efficacy of filgrastim and Extimia® (the data of the registration study of empegfilgrastim): а – the incidence of 3-4 grade neutropenia after each of the 4 cycles of CT in the groups of Extimia® and filgrastim; б – the frequency of neutropenia, infections and the application of antibiotics.



бот, в том числе исследованием, проведенным М. Aarts и соавт., в которое включены пациенты с РМЖ [9]. Сопоставлялись 2 схемы терапии: в экспериментальной группе профилактика нейтропении препаратами Г-КСФ проводилась только в течение первых 2 циклов ХТ, в контрольной группе – на протяжении всего курса. Исследование продемонстрировало серьезные различия в частоте развития ФН: у пациентов, которым профилактика Г-КСФ проводилась на протяжении всего лечения, вероятность развития ФН была в 3 раза ниже по сравнению с контрольной группой. Исследование прекращено после получения данных 167 пациентов-участников из 21 центра по причине опасности для пациентов экспериментальной группы.

Оптимальная длительность применения коротких форм Г-КСФ (филграстима) должна быть не менее 5–7 дней. Укорочение курса введения филграстима ассоциируется с повышением риска развития осложнений нейтропении. Каждый дополнительный день применения коротких форм Г-КСФ в межцикловом периоде способствует дополнительному снижению риска развития инфекционных осложнений и смерти. В крупном исследовании с включением данных 115 тыс. пациентов с лимфомами и солидными опухолями выявлено, что сокращение применения препаратов

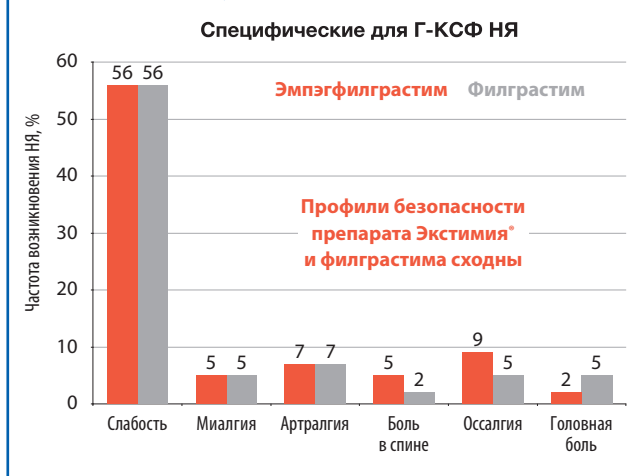
класса Г-КСФ до 1–3 дней вместо 7 дней и более в 2,4 раза увеличивает риск нейтропенических осложнений, до 4–6 дней – в 1,9 раза. Только при длительном введении филграстима (7 дней и более) не зарегистрировано ни одного летального случая [10].

Выбор между Г-КСФ короткого и пролонгированного действия (ПЭГ-Г-КСФ)

Результаты метаанализа, в котором сравнивались эффективность и безопасность всех существующих на сегодняшний день препаратов класса Г-КСФ с включением 73 рандомизированных клинических исследований (КИ) и данных более 15 тыс. пациентов, показали, что пегилированные, или пролонгированные, формы филграстима (ПЭГ-Г-КСФ) в большей степени предупреждают развитие ФН. Препарат эмпагфилграстим вошел в тройку лучших по профилактике тяжелой нейтропении [11]. Результаты этого метаанализа согласуются с данными регистрационного исследования эмпагфилграстима (препарата Экстимия®) [12], в котором продемонстрировано, что препарат Экстимия® по сравнению с короткодействующим Г-КСФ, филграстимом, на 33% снижает риск развития нейтропении и на 44% – частоту развития тяжелой нейтропении (3–4-й степени тяжести); рис. 3. В то же

²Итоговый отчет о результатах КИ: Международное многоцентровое двойное слепое рандомизированное исследование эффективности и безопасности однократного применения препарата BCD-017 по сравнению с ежедневным введением филграстима с целью профилактики нейтропении у больных РМЖ, получающих миелосупрессивную ХТ, с двойным маскированием. Внутренняя документация компании «Биокад».

Рис. 4. Профили безопасности препарата Экстимия® и филграстима (данные регистрационного исследования эмпегфилграстима).
Fig. 4. The safety profiles of Extimium® and filgrastim (the data of the registration study of empegfilgrastim).



время пролонгированные и короткодействующие формы Г-КСФ сопоставимы по профилю безопасности (рис. 4).

Результаты регистрационного КИ III фазы препарата Экстимия® и данных непрямого сравнения свидетельствуют о том, что препарат Экстимия® [12]:

- на 56% снижает частоту развития тяжелой нейтропении (3–4-й степени тяжести) по сравнению с филграстимом;
- в 2 раза сокращает продолжительность нейтропении любой степени тяжести;
- на 33% снижает риск развития нейтропении начиная со 2-го цикла ХТ;
- в 2 раза быстрее восстанавливает абсолютное число нейтрофилов по сравнению с филграстимом;
- позволяет проводить терапию в срок без отсрочки курса;
- профили безопасности у эмпегфилграстима и филграстима сходны.

ПЭГ-Г-КСФ снижают и риск развития ФН, и число ФН-опосредованных госпитализаций по сравнению с короткими формами Г-КСФ, что подтверждено метаанализом, опубликованным в 2018 г. [13]. Результаты этой работы говорят в пользу применения ПЭГ-Г-КСФ, на фоне назначения которых наблюдалось снижение риска развития ФН на 13% и частоты ФН-опосредованных госпитализаций – на 32%. Кроме того, у пациентов, получающих профилактику ПЭГ-Г-КСФ, на 31% была ниже вероятность снижения дозы по причине развития нейтропении и на 30% ниже вероятность отсрочки курса по причине развития нейтропении по сравнению с короткими формами Г-КСФ [13].

Существующие различные подходы к сопроводительной терапии и профилактике нейтропении

Авторы исследования фазы III GEPATRIO сравнили 4 варианта первичной профилактики нейтропении: антибиотики, короткодействующие Г-КСФ, ПЭГ-Г-КСФ и комбинации ПЭГ-Г-КСФ + антибиотики. В исследовании принимали участие пациенты с РМЖ Т2–Т4 (n=1276, 89 центров в Германии) [14]. Оказалось, что частота ФН на фоне применения ПЭГ-Г-КСФ в 3 раза ниже по сравнению с группой антибиотикопрофилактики, в 2,5 раза ниже по сравнению с группой Г-КСФ короткого действия и сопоставима с комбинацией ПЭГ-Г-КСФ + антибиотики. Частота нейтропении 4-й степени тяжести на фоне применения ПЭГ-Г-КСФ в 1,6 раза ниже группы антибиотикопрофилактики, в 1,6 раза ниже группы препаратов короткого действия и сопоставима с группой комбинации пролонгированных форм и антибиотиков.

Таким образом, для профилактики ФН наиболее эффективным является применение ПЭГ-Г-КСФ. При сравнении Г-КСФ короткого действия и пролонгированных однозначное преимущество наблюдается у ПЭГ-Г-КСФ. Если сравнивать 2 тактики – монотерапию Г-КСФ и комбинацию ГСФ + антибиотиков, то эти подходы равноэффективны. Принимая во внимание антибиотикоопосредованные НЯ и развитие резистентности, монотерапия препаратами Г-КСФ является оптимальным выбором, что нашло отражение во всех российских и международных клинических рекомендациях.

Какова должна быть тактика, если после инъекции ПЭГ-Г-КСФ через 72 ч нет подъема нейтрофилов? Нужно ли добавлять Г-КСФ короткого действия?

В клинических рекомендациях указывается, что после применения пролонгированных форм не нужно добавлять короткодействующие формы во избежание передозировки. Отсутствие эффекта может быть связано с низким ресурсом костного мозга, и в таком случае повторные инъекции эффекта не дадут.

Выведение препарата Экстимия® регулируется по механизму обратной связи, что позволяет вводить препарат однократно и снижает риск гиперстимуляции миелопоэза. Эмпегфилграстим циркулирует в крови и стимулирует миелопоэз до тех пор, пока абсолютное число нейтрофилов не восстановится и они не разрушат препарат. Таким образом, эта форма препарата обладает более сбалансированным контролем нейтрофилов по сравнению с короткодействующими формами Г-КСФ.

Режимы, требующие профилактического назначения Г-КСФ у пациентов с ОГШ

Пациенты с ПРГШ, получающие схему терапии TPF или DCF с включением доцетаксела и цисплатина, входят в группу обязательной первичной профилактики нейтропении, поскольку при применении этой схемы ХТ риск развития ФН превышает 20%.

Подобная тактика включена в зарубежные [15] и в отечественные клинические рекомендации [16–18]. В частности, в клинических рекомендациях RUSSCO эмпегфилграстим представлен как предпочтительный препарат. Корректное применение препаратов класса Г-КСФ способствует:

- предупреждению ФН;
- «пассивному» улучшению результатов: профилактике смерти от нейтропенической инфекции и поддержанию дозовой интенсивности стандартных режимов;
- «активному» улучшению онкологических результатов: повышению комплаентности проводимых ХТ-режимов – дозоуплотненных и дозоинтенсивных.

В заключение профессор А.М. Мудунов привел практические рекомендации Российского общества клинической онкологии по оказанию онкологической помощи в условиях пандемии COVID-19, предполагающие расширенные показания для применения Г-КСФ:

1. В условиях пандемии COVID-19 расширены показания к использованию Г-КСФ для пациентов с риском ФН>10%, так как:
 - обеспечивается минимальная продолжительность пребывания в стационаре и уменьшается количество амбулаторных посещений;
 - уменьшается вероятность развития ФН, способных увеличить число случаев госпитализации в круглосуточные стационары и в условиях пандемии COVID-19 повысить частоту летальных исходов.
2. Рекомендовано использование пролонгированных форм филграстима за счет уникального механизма клиренса препаратов нейтрофилами, когда исключается феномен увеличения легочного воспаления за счет чрезмерного роста числа лейкоцитов и провоспалительных цитокинов (вводится однократно после проведения курса миелотоксичной терапии).

Литература/References

1. Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC), 2008.
2. Сопроводительная терапия в онкологии. Практическое руководство. Под ред. С.Ю. Мооркрафта, Д.Л.Ю. Ли, Д. Каннингэма. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016 [Accompanying therapy in oncology. A practical guide. Ed. Slu Moorkraft, D.Lu Li, D. Kanningem. Moscow: GEOTAR-Media, 2016 (in Russian)].
3. Nguyen-Tan PF, Zhang Q, Ang KK, et al. Randomized phase III trial to test accelerated versus standard fractionation in combination with concurrent cisplatin for head and neck carcinomas in the Radiation Therapy Oncology Group 0129 trial: long-term report of efficacy and toxicity. *J Clin Oncol*. 2014;32(34):3858-66. DOI:10.1200/JCO.2014.55.3925
4. Crawford J, Ozer H, Stoller R, et al. Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 1991;325(17):164-70. DOI:10.1056/NEJM199107183250305
5. Denduluri N, Lyman GH, Wang Y, et al. Chemotherapy Dose Intensity and Overall Survival Among Patients With Advanced Breast or Ovarian Cancer. *Clin Breast Cancer*. 2018;18(5):380-6. DOI:10.1016/j.clbc.2018.02.003
6. Aspinall SL, Good CB, Zhao X, et al. Adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer: relative dose intensity and survival among veterans. *BMC Cancer*. 2015;15:62. DOI:10.1186/s12885-015-1038-y
7. Lyman GH, Dale DC, Culakova E, et al. The impact of the granulocyte colony-stimulating factor on chemotherapy dose intensity and cancer survival: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Oncol*. 2013;24(10):2475-84. DOI:10.1093/annonc/mdt226
8. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Lyman GH. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. *J Clin Oncol*. 2007;25(21):3158-67. DOI:10.1200/JCO.2006.08.8823
9. Aarts MJ, Peters FP, Mandigers CM, et al. Primary granulocyte colony-stimulating factor prophylaxis during the first two cycles only or throughout all chemotherapy cycles in patients with breast cancer at risk for febrile neutropenia. *J Clin Oncol*. 2013;4290-6. DOI:10.1200/JCO.2012.44.6229
10. Weycker D, Barron R, Edelsberg J, et al. Risk and consequences of chemotherapy-induced neutropenic complications in patients receiving daily filgrastim: the importance of duration of prophylaxis. *BMC Health Serv Res*. 2014;14:189. DOI:10.1186/1472-6963-14-189
11. Wang Y, Chen L, Liu F, et al. Efficacy and tolerability of granulocyte colony-stimulating factors in cancer patients after chemotherapy: A systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Sci Rep*. 2019;9(1):15374. DOI:10.1038/s41598-019-51982-4
12. Криворотко П.В., Бурдаева О.Н., Ничаева М.Н., и др. Эффективность и безопасность препарата Экстимия® (эмпэгфилграстим) у пациентов с диагнозом «рак молочной железы», получающих миелосупрессивную химиотерапию: результаты двойного слепого сравнительного клинического исследования III фазы. *Современная Онкология*. 2015;17(2):45-52 [Krivortko PV, Burdaeva ON, Nechaeva MN, et al. Efficacy and safety of Extimia® (empregilgrastim): results of a double-blind controlled phase III study in patients with diagnosis "breast cancer" receiving myelosuppressive chemotherapy. *Journal of Modern Oncology*. 2015;17(2):45-52 (in Russian)].
13. Cornes P, Gascon P, Chan S, et al. Systematic Review and Meta-analysis of Short- versus Long-Acting Granulocyte Colony-Stimulating Factors for Reduction of Chemotherapy-Induced Febrile Neutropenia. *Adv Ther*. 2018;35(11):1816-29. DOI:10.1007/s12325-018-0798-6
14. Von Minckwitz G, Kümmel S, du Bois A, et al; German Breast Group. Pegfilgrastim +/- ciprofloxacin for primary prophylaxis with TAC (docetaxel/doxorubicin/cyclophosphamide) chemotherapy for breast cancer. Results from the GEPARTRIO study. *Ann Oncol*. 2008;19(2):292-8. DOI:10.1093/annonc/mdm438
15. NCC Guidelines Version 2.2020. Management of Neutropenia.
16. Available at: <https://oncology-association.ru/temporary-guidelines>
17. Available at: https://oncology-association.ru/files/pdf/2020/Rekomendacii_AOR_po_FN_i_anemii.pdf
18. Сакаева Д.Д., Курмуков И.А., Орлова Р.В., Шаббаева М.М. Практические рекомендации по диагностике и лечению фебрильной нейтропении. *Злокачественные опухоли*. 2020;10(352-2):45-51 [Sakaeva DD, Kurmukov IA, Orlova RV, Shabaeva MM. Prakticheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu febril'noi neitropenii. *Zlokachestvennye opukholi*. 2020;10(352-2):45-51 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2020-10-352-39

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.07.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 12.07.2021



OMNIDOCTOR.RU