

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, №3

Тема номера: Клиническая онкология

Journal of Modern Oncology

2021

Vol. 23, No. 3

Для пациентов с аденокарциномой легкого без драйверных мутаций¹

ВАРГАТЕФ®

уверенно подхватывает пациента
после прогрессирования на фоне
иммунотерапии¹⁻³

Результаты исследования VARGADO

ASCO
2021

КОГОРТА В²

Варгатеф® + доцетаксел после
последовательной ХТ и иммунотерапии

Медиана ОВ

- С начала 3-й линии терапии – **12,2 мес**
- С начала 1-й линии терапии – **34,5 мес**

Медиана ВБП

- С начала 3-й линии терапии – **6,5 мес**

КОГОРТА С³

Варгатеф® + доцетаксел после
комбинированной ХТ и иммунотерапии

ВБП

Пациенты, отвечающие на химиоиммунотерапию более
9 месяцев, имеют показатель ВБП во второй линии
терапии Варгатеф® + доцетаксел – **8,5 мес**

После окончания применения доцетаксела можно **продолжить терапию препаратом ВАРГАТЕФ®** до тех пор, пока сохраняется клинический эффект, или до развития неприемлемой токсичности¹

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ВАРГАТЕФ® [в сокращении]

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции по медицинскому применению препарата ВАРГАТЕФ®.

Регистрационное удостоверение: ЛП-002830. МНН: нинтеданиб. Лекарственная форма и состав: мягкие капсулы 100 мг, 150 мг. Активное вещество: нинтеданиб этансульфонат. Фармакотерапевтическая группа. Противоопухолевое средство – протеинтирозинкиназы ингибитор. Показания к применению. Местнораспространенный, метастатический или рецидивирующий немелкоклеточный рак легкого (аденокарцинома) после химиотерапии первой линии в комбинации с доцетакселом. Идиопатический легочный фиброз (идиопатический фиброзирующий альвеолит); для лечения и замедления прогрессирования заболевания. Другие хронические фиброзирующие интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) с прогрессирующим фенотипом. Интерстициальные заболевания легких при системной склеродермии. Противопоказания. Гиперчувствительность к нинтеданибу или любому вспомогательному компоненту препарата; беременность и период грудного вскармливания; нарушения функции печени средней и тяжелой степени (опыт применения отсутствует); тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин) [опыт применения отсутствует]; активные метастазы в головной мозг [опыт применения отсутствует]; детский возраст до 18 лет [опыт применения отсутствует]. В отношении противопоказаний для доцетаксела, пожалуйста, обратитесь к соответствующей инструкции по применению этого препарата. С осторожностью. Нарушения функции печени легкой степени тяжести; наследственная предрасположенность к кровотечениям (болезнь фон Виллебранда); стабильные метастазы в головной мозг; терапия антикоагулянтами; венозные тромбозы; перфорации ЖКТ в анамнезе; пациенты, которые ранее подвергались абдоминальным хирургическим вмешательствам; артериальная тромбоэмболия. Способ применения и дозы. Капсулы принимают внутрь предпочтительно во время еды. Капсулы следует проглатывать целиком, заливая водой, не разжевывая и не разламывая. НМРЛ. Рекомендуемая доза препарата ВАРГАТЕФ составляет 200 мг два раза в день с интервалом примерно в 12 часов со 2 по 21 день стандартного 21-дневного цикла лечения доцетакселом. ВАРГАТЕФ не должен применяться в день начала химиотерапии доцетакселом, т.е. в 1 день лечения. Максимальная рекомендуемая суточная доза составляет 400 мг. После окончания применения доцетаксела можно продолжить терапию препаратом ВАРГАТЕФ до тех пор, пока сохраняется клинический эффект или до развития неприемлемой токсичности. ИЛФ, другие хронические фиброзирующие ИЗЛ с прогрессирующим фенотипом и ИЗЛ-ССД. Рекомендуемая доза препарата составляет 150 мг два раза в день, приблизительно через каждые 12 часов. Максимальная суточная доза составляет 300 мг. Побочное действие. Наиболее часто встречаемыми нежелательными явлениями, связанными с приемом нинтеданиба, являются диарея, повышение активности ферментов печени (АЛТ и АСТ), рвота; тошнота, боль в области живота, снижение аппетита, повышение уровня ферментов печени – для ИЛФ, других хронических фиброзирующих ИЗЛ с прогрессирующим фенотипом и ИЗЛ-ССД. Форма выпуска. Капсулы 100 мг, 150 мг. По 10 капсул в А/А/А блистер. 6 блистеров в пачке картонной с инструкцией по медицинскому применению. Условия хранения. Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С и в недоступном для детей месте. Срок годности. 3 года. Не использовать после истечения срока годности. Условия отпуска. Отпускается по рецепту.

Получить дополнительную информацию о препарате, а также направить свои претензии и информацию о нежелательных явлениях можно по следующему адресу в России: 000 «Берингер Ингельхайм», 125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3. Тел: +7 495 544 50 44, Факс: +7 495 544 56 20.

1. Инструкция по применению лекарственного препарата Варгатеф®, регистрационный номер ЛП-002830 от 10.07.2020. 2. Grohé C, Gleiber W, Haas S, et al. Efficacy and safety of nintedanib plus docetaxel in lung adenocarcinoma patients after failure of previous immune checkpoint inhibitor therapy: updated results from the ongoing non-interventional study VARGADO [NCT02372455] [abstract 2082, poster 1372]. ESMO 2020 Virtual, Sept 19-21, 2020. 3. Grohé C, Wehler T, Dechow T, et al. Second-line nintedanib plus docetaxel for patients with lung adenocarcinoma after failure on first-line immune checkpoint inhibitor combination therapy: initial efficacy and safety results from VARGADO Cohort C [abstract 9033]. ASCO Annual Meeting, June 4-8, 2021.

ОВ – общая выживаемость

ВБП – выживаемость без прогрессирования

ХТ – химиотерапия

PC-RU-101987, Июль 2021

РЕКЛАМА

 **Boehringer
Ingelheim**

000 «Берингер Ингельхайм»
125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3
Тел. +7 [495] 544 50 44
www.boehringer-ingelheim.ru

 **ВАРГАТЕФ®**
НИНТЕДАНИБ
РАСШИРЯЯ ВОЗМОЖНОСТИ

Современная Онкология

modernonco.orscience.ru

Том 23, №3, 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

Моисеенко 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

Подвьязников 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

Галламини 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, профессор, Институт гематологии «Л. и А. Сержаньоли» Болонского университета, Болонья, Италия

Гиа Паоло, профессор, Университет Вита-Салюте 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

Наталья Лазарева
+7 (495) 098-03-59 (доб. 335)

Работа с подписчиками:
subscribe@omnidocor.ru

РЕДАКЦИЯ

Адрес: 125252, Россия, Москва, ул. Алабяна, д. 13, корп. 1

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, Алина Винокурова,

Виктория Гусовская

Дизайн и верстка: Лариса Капырина

Типография: ООО «РПК «ЗЕТАПРИНТ»
115088, Москва, 2-й Южнопортовый пр., д. 26А, стр. 31



Journal of Modern Oncology

Vol. 23, No. 3, 2021

modernonco.orscience.ru

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. Stiliidi, M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences Member 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. Omelianovskii, 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. Kushlinski, M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Sergey O. Podvaznikov, 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, 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 №ФС77-63964.

Publication frequency: 4 times per year.

Founder: Meditsinskii izdaniya

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

Circulation: 5000 copies.

Catalogue "Pressa Rossii" 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@omnidactor.ru

Natalia Lazareva

+7 (495) 098-03-59 (ext. 335)

Subscription:

subscribe@omnidactor.ru

EDITORIAL OFFICE

Address: 13k1 Alabiana 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, Alina Vinokurova,

Victoria Gusovskaya

Design and layout: Larisa Kapryrina

Printing House: RPK ZETAPRINT

26A-31 Yuzhnoportovoy 2nd proezd,

Moscow, Russia



КЛИНИЧЕСКАЯ ОНКОЛОГИЯ

Клинические рекомендации

Злокачественное новообразование бронхов и легкого

К.К. Лактионов, Е.В. Артамонова, Т.Н. Борисова, В.В. Бредер, Ю.М. Бычков, Л.Ю. Владимировича, Н.М. Волков, С.М. Ергнян, А.С. Жабина, П.В. Кононец, А.Е. Кузьминов, Е.В. Левченко, О.А. Малихова, Д.Т. Маринов, С.В. Миллер, Ф.В. Моисеенко, В.В. Мочальникова, С.Н. Новиков, О.В. Пикин, Е.В. Реутова, Е.О. Родионов, Д.Д. Сакаева, А.И. Семенова, А.В. Смолин, В.М. Сотников, С.А. Тузиков, И.Н. Туркин, И.Е. Тюрин, В.Д. Чхиквадзе, К.И. Колбанов, А.В. Черниченко, А.А. Феденко, Е.В. Филоненко, А.А. Невольских, С.А. Иванов, Ж.В. Хайлова, Т.Г. Геворкян, А.В. Бутенко, И.Р. Гильмутдинова, И.В. Гриднева, М.А. Еремушкин, М.А. Зернова, Б.С. Каспаров, Д.В. Ковлен, К.О. Кондратьева, Т.В. Кончугова, С.Б. Короткова, А.А. Крутов, О.А. Обухова, Г.Н. Пономаренко, Т.Ю. Семиглазова, А.М. Степанова, Г.А. Ткаченко, М.М. Хуламханова

Новости

Исследование ELEVATE-RR – первое сравнительное исследование ингибиторов тирозинкиназы Брутона (акалбрутиниба и ибрутиниба) у пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом высокого риска, ранее получавших терапию

Экспертный совет: Т.Е. Бялик, В.И. Воробьев, В.А. Ионин, Л. Исебер, К.Д. Капланов, Л.П. Менделеева, Е.А. Никитин, В.В. Птушкин, О.С. Самойлова, Е.А. Стадник

Оригинальная статья

Сравнение влияния афатиниба и осимертиниба на общую выживаемость в 1-й линии лекарственного лечения EGFR-положительного метастатического немелкоклеточного рака легкого: сетевой метаанализ

С.В. Горяинов

Обзор

Сетевой метаанализ для клиницистов

А.А. Богданов, Ан.А. Богданов

Новости

Антиангиогенная терапия у предлеченных больных с аденокарциномой легкого без активирующих мутаций: новые возможности

Е.В. Реутова, К.К. Лактионов

Обзор

Место двойной иммунологической блокады в лечении метастатического немелкоклеточного рака легкого: реальность и перспективы

Д.И. Юдин, К.К. Лактионов, Л.В. Лактионова, В.В. Бредер

Обзор

Регорафениб в лечении метастатического колоректального рака: больше данных для принятия решений

В.В. Петкау, А.А. Каримова, З.В. Акишина

Обзор

Мелкоклеточный рак внелегочной локализации.

Обзор литературы

Н.Ф. Орел, И.В. Поддубная

Оригинальная статья

Современные возможности терапии первичных кожных Т-клеточных лимфом: первые результаты применения брентуксимаб ведотина в Российской Федерации

Л.Г. Горенкова, И.Э. Белоусова, С.К. Кравченко, А.М. Ковригина, Ю.В. Сидорова, Н.В. Рыжикова, Е.Е. Лепик, Т.В. Шнейдер

Сотрудничество

Страница Кокрейновской библиотеки

CLINICAL ONCOLOGY

369

Guidelines

Malignant neoplasm of the bronchi and lung: Russian clinical guidelines

Konstantin K. Laktionov, Elena V. Artamonova, Tatiana N. Borisova, Valerii V. Breder, Iurii M. Bychkov, Liubov Iu. Vladimirova, Nikita M. Volkov, Stepan M. Ergnjan, Albina S. Zhagina, Pavel V. Kononets, Aleksandr E. Kuz'minov, Evgenii V. Levchenko, Olga A. Malikhova, Dimitr T. Marinov, Sergei V. Miller, Fedor V. Moiseenko, Valeriia V. Mochal'nikova, Sergei N. Novikov, Oleg V. Pikin, Elena V. Reutova, Evgenii O. Rodionov, Dina D. Sakaeva, Anna I. Semenova, Aleksei V. Smolin, Vladimir M. Sotnikov, Sergei A. Tuzikov, Igor N. Turkin, Igor E. Tiurin, Vladimir D. Chkhikvadze, Konstantin I. Kolbanov, Andrei V. Chernichenko, Aleksandr A. Fedenko, Elena V. Filonenko, Aleksei A. Nevol'skikh, Sergei A. Ivanov, Zhanna V. Khailova, Tigran G. Gevorkian, Aleksei V. Butenko, Ilmira R. Gil'mutdinova, Irina V. Gridneva, Mikhail A. Eremushkin, Margarita A. Zernova, Boris S. Kasparov, Denis V. Kovlen, Kristina O. Kondrat'eva, Tatiana V. Konchugova, Svetlana B. Korotkova, Anton A. Krutov, Olga A. Obukhova, Gennadii N. Ponomarenko, Tatiana Iu. Semiglazova, Aleksandra M. Stepanova, Galina A. Tkachenko, Marina M. Khulamkhanova

404

News

ELEVATE-RR – first head-to-head trial of acalabrutinib versus ibrutinib in previously treated high risk chronic lymphocytic leukemia

Expert Board: Tatiana E. Bialik, Vladimir I. Vorob'ev, Valerii A. Ionin, Loic Ysebaert, Kamil D. Kaplanov, Larisa P. Mendeleeva, Evgenii A. Nikitin, Vadim V. Ptushkin, Olga S. SamoiloVA, Elena A. Stadnik

408

Original Article

Comparison of afatinib and osimertinib effect on overall survival in first-line drug treatment of EGFR-positive metastatic non-small cell lung cancer: network meta-analysis

Sergey V. Goryaynov

418

Review

Network meta-analysis for clinicians

Alexey A. Bogdanov, Andrey A. Bogdanov

425

News

Antiangiogenic therapy in pretreated patients with lung adenocarcinoma without activating mutations: new features

Elena V. Reutova, Konstantin K. Laktionov

428

Review

Dual immunological blockade in the treatment of metastatic non-small cell lung cancer: reality and perspectives

Denis I. Yudin, Konstantin K. Laktionov, Liudmila V. Laktionova, Valerii V. Breder

436

Review

Regorafenib in metastatic colorectal cancer: more data for clinical decisions

Vladislav V. Petkau, Alisa A. Karimova, Zinaida V. Akishina

442

Review

Extrapulmonary small cell carcinoma. Literature review

Nadezhda F. Orel, Irina V. Poddubnaya

447

Original Article

Modern possibilities of therapy for primary cutaneous T-cell lymphomas: the first results of the use of brentuximab vedotin in the Russian Federation

Liliya G. Gorenkova, Irena J. Belousova, Sergei K. Kravchenko, Alla M. Kovrigina, Yulia V. Sidorova, Nataliya V. Ryzhikova, Elena E. Lepik, Tatiana V. Shneyder

453

Collaboration

The Cochrane Library page

Оригинальная статья Взаимосвязь экспрессии G1TR, Lag-3 и PD-1 с основными показателями системного и локального иммунитета у больных раком молочной железы Д.В. Табаков, Т.Н. Заботина, Н.В. Чантурия, Е.Н. Захарова, И.К. Воротников, В.Ю. Сельчук, В.В. Соколовский, А.В. Петровский	457	Original Article The relationship of G1TR, Lag-3 and PD-1 expression with the main indicators of systemic and local immunity in patients with breast cancer Dmitrii V. Tabakov, Tatiana N. Zabolotina, Naili V. Chanturia, Elena N. Zakharova, Igor K. Vorotnikov, Vladimir Yu. Selchuk, Victor V. Sokolovskiy, Alexander V. Petrovsky
Обзор Можно ли стадировать любое утолщение кожи молочной железы как T4? В.А. Амосова, А.В. Петровский, М.С. Карпова, Н.В. Понедельникова, М.А. Фролова	466	Review Can any breast skin thickening be staged as T4? Viktoria A. Amosova, Aleksandr V. Petrovskii, Marina S. Karpova, Nataliia V. Ponedel'nikova, Mona A. Frolova
Новости Итоги обсуждения вопросов оптимального планирования терапии метастатического HER2-негативного рака молочной железы: место ингибиторов CDK4/6 и ингибиторов PARP	470	News Place of CDK 4/6 and PARP inhibitors in the modern treatment approach of HER2-negative breast cancer
Обзор Кабазитаксел в лечении метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы Н.А. Огнерубов	477	Review Cabazitaxel in the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer Nikolai A. Ognerubov
Обзор Циркулирующие и диссеминированные опухолевые клетки как возможный фактор прогноза онкологических заболеваний А.Д. Каприн, С.В. Зацаренко, С.А. Иванов, Л.Ю. Гривцова	490	Review Circulating and disseminated tumor cells as a possible prognostic factor for oncological diseases Andrei D. Kaprin, Svetlana V. Zatsarenko, Sergei A. Ivanov, Lyudmila Yu. Grivtsova
Практический опыт Феномен псевдопрогрессирования при иммунотерапии злокачественных новообразований: все ли так однозначно? В.О. Саржевский, В.Я. Мельниченко, И.В. Панышина, Н.Е. Мочкин, В.С. Богатырев, М.М. Боршевецкая, Е.Г. Смирнова, А.Е. Банникова, А.А. Самойлова, А.А. Мамедова, А.А. Рукавицын, С.С. Васильев, О.Ю. Броннов	496	Best Practice The phenomenon of pseudoprogression in cancer immunotherapy: is everything so unambiguous? Vladislav O. Sarzhevskiy, Vladimir Y. Melnichenko, Irina V. Panshina, Nikita E. Mochkin, Vladimir S. Bogatyrov, Maria M. Borshevetskaya, Elena G. Smirnova, Anna E. Bannikova, Anastasia A. Samoylova, Aysel A. Mamedova, Anatolij A. Rukavitsin, Sergei S. Vasilev, Oleg Y. Bronov
Обзор Злокачественные новообразования, ассоциированные с ВИЧ-инфекцией. Проблемы и пути решения (проблемный очерк) А.Д. Каприн, Е.Е. Воронин, В.В. Рассохин, В.Я. Розенберг, А.В. Некрасова, Н.А. Фалалеева, С.А. Иванов, Л.Ю. Гривцова	502	Review Malignant neoplasms associated with HIV infection. Problems and solutions (problem outline) Andrei D. Kaprin, Evgenii E. Voronin, Vadim V. Rassokhin, Vladimir V. Rozenberg, Anastasyia V. Nekrasova, Natalia A. Falaleeva, Sergei A. Ivanov, Lyudmila Y. Grivtsova
Оригинальная статья Модифицированная методика биопсии при ультразвуковой бронхоскопии с эндосонаографическим контролем положения эндоскопического инструмента в патологическом очаге. Результаты I этапа клинического исследования Е.А. Пушкарев, А.В. Важенин, К.И. Кулаев, И.М. Юсупов, К.С. Зуйков, И.А. Попова	508	Original Article The modified biopsy technique conducting ultrasound bronchoscopy with endosonographic-guided position of the endoscopic instrument in the area of the pathological focus. The results of the first phase of the clinical trial Evgenii A. Pushkarev, Andrei V. Vazhenin, Konstantin I. Kulaev, Ildar M. Iusupov, Konstantin S. Zuikov, Inna A. Popova
Оригинальная статья V-образный кожно-фасциальный лучевой лоскут – новый способ снижения морбидности донорской зоны М.В. Болотин, А.М. Мудунов, В.Ю. Соболевский, А.А. Ахундов, И.М. Гельфанд, С.В. Сопроматдзе	513	Original Article V-shaped radial forearm free flap is a new way to reduce the morbidity of the donor area Mikhail V. Bolotin, Ali M. Mudunov, Vasiliu Yu. Sobolevsky, Azer A. Akhundov, Igor M. Gelfand, Sofio V. Sopromadze
Оригинальная статья Влияние коррекции нутритивной недостаточности на эффективность неoadъювантной химиотерапии у больных местно-распространенным раком желудка Н.А. Бриш, Т.Ю. Семиглазова, А.М. Карачун, Л.Н. Шевкунов, Я.А. Ульянченко, А.С. Артемьева, Т.С. Голованова, Е.В. Ткаченко, Ю.В. Алексеева, С.М. Шарашенидзе, Л.В. Страх, С.А. Проценко, Г.М. Телетаева, Л.В. Филатова, Б.С. Каспаров, В.В. Семиглазов, А.М. Беляев	519	Original Article Influence of correction of nutritive deficiency on the effectiveness of neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced gastric cancer Nadezhda A. Brish, Tatiana Yu. Semiglazova, Aleksei M. Karachun, Lev N. Shevkunov, Yana A. Ulyanchenko, Anna S. Artemyeva, Tatiana S. Golovanova, Elena V. Tkachenko, Yuliia V. Alexeeva, Sofiko M. Sharashenidze, Liubov V. Strakh, Svetlana A. Protsenko, Gulfiia M. Teletaeva, Larisa V. Filatova, Boris S. Kasparov, Vladislav V. Semiglazov, Aleksei M. Belyaev
Клинический случай Клинический случай аденокарциномы легкого с генерализованными метастазами во внутренние органы О.В. Воробьева	525	Case Report Clinical and morphological case of lung cancer with generalized metastases to the internal organs Olga V. Vorobeva



К ЮБИЛЕЮ Ирины Владимировны Поддубной

Академик Ирина Владимировна Поддубная – видный ученый, замечательный врач и педагог, один из крупнейших ученых России и Европы, лидер отечественной онкогематологии, проректор по лечебной работе и международному сотрудничеству Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России, заведующая кафедрой онкологии и паллиативной медицины им. академика А.И. Савицкого.

Ирина Владимировна Поддубная родилась в Москве 4 ноября 1941 г. После окончания Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова с красным дипломом она поступила в клиническую ординатуру по онкологии и проходила обучение в отделении химиотерапии гемобластозов НИИ клинической онкологии ВОНЦ АМН СССР, которое основал и возглавил профессор Ю.И. Лорие. Окончив клиническую ординатуру, Ирина Владимировна поступила в аспирантуру и под руководством академика АМН СССР И.А. Кассирского успешно защитила кандидатскую диссертацию. Вся дальнейшая профессиональная деятельность Ирины Владимировны связана с онкогематологией и лекарственным лечением злокачественных опухолей.

Ирина Владимировна продолжила работу в отделении онкогематологии в качестве младшего научного сотрудника, а в 1974 г. стала ассистентом кафедры онкологии ЦОЛИУВ (ныне ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России). В этот период кафедру возглавлял член-корреспондент АМН СССР профессор Б.Е. Петерсон. Ирина Владимировна курирует тематические циклы по лекарственному лечению злокачественных опухолей и продолжает вести большую научно-практическую деятельность в отделении химиотерапии гемобластозов. С 1979 г. она, будучи доцентом кафедры онкологии ЦОЛИУВ, которой руководил член-корреспондент АМН СССР Г.В. Фалилеев, занимается активной преподавательской деятельностью на кафедре онкологии, продолжает научные исследования и работает практикующим врачом. В 1986 г. Ирина Владимировна Поддубная блестяще защищает докторскую диссертацию, а в 1987 г. становится профессором кафедры онкологии.

В 1989 г. Ирина Владимировна преодолела жесткую конкурсную комиссию по выборам заведующих кафедрами, которая впервые проходила в нашей стране, и была избрана заведующей кафедрой онкологии ЦОЛИУВ.

И.В. Поддубная участвовала в 33 международных и отечественных клинических исследованиях в качестве главного исследователя, национального координатора, руководителя и соисследователя. Результатом такой деятельности

стали изучение клинко-биологических особенностей злокачественных опухолей лимфоидного происхождения, разработка принципов диагностики и терапевтических стратегий при различных вариантах неходжкинских лимфом.

Научно-практическая деятельность Ирины Владимировны была высоко оценена и, благодаря неоспоримым заслугам перед отечественной медициной, в 2014 г. она избирается членом-корреспондентом РАМН, а в 2016 г. – академиком РАН.

Академик И.В. Поддубная – опытный педагог, превосходный лектор. Ее лекциями и великолепными выступлениями заслушиваются курсанты циклов усовершенствования врачей и участники различных онкологических форумов, включая международные.



Будучи блестящим педагогом и организатором, Ирина Владимировна становится проректором по учебной работе и международному сотрудничеству РМАНПО, а с 2020 г. по настоящее время она – проректор по лечебной работе и международному сотрудничеству ФГБОУ ДПО РМАНПО. И.В. Поддубная ведет масштабную преподавательскую деятельность в качестве проректора по лечебной работе и международному сотрудничеству, по-прежнему заведует кафедрой онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого, она обосновала и разработала вопросы методологии и стратегии преподавания онкологии в непрерывном профессиональном образовании на всех этапах обучения врача. Ирине Владимировне присвоено звание заслуженного работника высшей школы РФ.

В 1999 г. Ирина Владимировна Поддубная основала научно-практический журнал «Современная Онкология» (Scopus) и стала его главным редактором. Будучи в нашей стране лидером онкогематологии, в 2012 г. Ирина Владимировна организовала и возглавила Российское общество онкогематологов. Под эгидой общества в 2013 г. изданы Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Рекомендации ежегодно обновляются и переиздаются и являются основным документом практической деятельности для онкологов и гематологов России и ближнего зарубежья. Под руководством



Ирины Владимировны и с ее непосредственным участием с 2003 г. проводятся ежегодные научно-практические конференции с международным участием «Злокачественные лимфомы», а также ежеквартальные советы экспертов – «Лимфорумы», видеоконференции по лекарственному лечению различных злокачественных новообразований.



В настоящее время И.В. Поддубная – член редакционных советов журналов «Саркомы», «Злокачественные опухоли» (Malignant Tumours), «Эндокринология», «Паллиативная медицина», член диссертационных советов РМАНПО и Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, эксперт РАН по оценке новых научных проектов, эксперт Росздравнадзора по онкологии и гематологии, председатель Российского общества онкогематологов, член исполнительного комитета Европейской гематологической ассоциации. Академик И.В. Поддубная – автор более 600 научных работ, в том чис-

ле 15 монографий. Под ее руководством защищено 6 докторских и 37 кандидатских диссертаций.

Как выдающийся онколог, онкогематолог и общественный деятель, Ирина Владимировна Поддубная награждена ведомственными и правительственными наградами. За огромный многолетний трудовой путь в здравоохранении, педагогическую и научную активность И.В. Поддубная отмечена благодарностью Совета Федерации Российской Федерации, Правительством Москвы, награждена Минздравом России медалью «За заслуги перед отечественным здравоохранением», почетной грамотой Российской академии наук. За выдающийся вклад в развитие отечественной онкологии отмечена профессиональными наградами: золотой медалью имени профессора Н.Н. Петрова (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России), высшей наградой ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России – золотой медалью им. Н.Н. Блохина.

И.В. Поддубная – победитель в номинации «Легенды в онкологии» ежегодной народной премии «Будем жить!», проводимой Ассоциацией онкологических пациентов «Здравствуй».

Доброжелательное отношение к коллегам, пациентам, человечность и отзывчивость – вот отличительные черты Ирины Владимировны. Она пользуется огромным авторитетом среди коллег и учеников и служит примером для подражания, продолжает радовать нас своей неисчерпаемой энергией, энтузиазмом и оптимизмом.

Мы поздравляем Ирину Владимировну с юбилеем и желаем ей крепкого здоровья, благополучия и творческих сил для реализации намеченных планов!



Профессорско-преподавательский состав кафедры онкологии и паллиативной медицины им. академика А.И. Савицкого РМАНПО Минздрава России, редакционная коллегия журнала «Современная Онкология», правление Российского общества онкогематологов



OMNIDOCTOR.RU

К юбилею главного редактора журнала «Современная Онкология» академика Ирины Владимировны Поддубной

4 ноября заведующая кафедрой онкологии и паллиативной медицины им. академика А.И. Савицкого, проректор по лечебной работе и международному сотрудничеству ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, академик РАН Ирина Владимировна Поддубная отмечает свой юбилей.



Ирина Владимировна – ученый с мировым именем, лидер российской онкогематологии, разработчик новых тактик ведения злокачественных лимфом, инициатор создания Российской общественной организации онкогематологов, которую возглавляет на протяжении многих лет. Она является вдохновителем и организатором конференций с международным участием «Злокачественные лимфомы» (проводятся уже 18 лет), а также «Лимфорумов» – уникальной площадки для профессионального диалога и обмена опытом онкологов, гематологов, патоморфологов. С 2012 г. по решению Американского общества клинической онкологии (ASCO) Ирина Владимировна – редактор русской версии Journal of Clinical Oncology.

Академик Ирина Владимировна Поддубная – авторитетный и любимый своими учениками педагог. Ее увлекательные выступления и лекции собирают сотни слушателей на курсах повышения квалификации врачей, научных конференциях и форумах.

Высочайший профессионализм и бесценный научный опыт, нравственность, энтузиазм в работе – эти качества Ирины Владимировны вызывают глубочайшее уважение и формируют вокруг нее плодотворную научную обстановку.

Будучи не только ученым, но и просветителем, в 1999 г. Ирина Владимировна основала наш научно-практический журнал «Современная Онкология», который сегодня является авторитетным профильным изданием, он входит в перечень рецензируемых периодических изданий ВАК, зарегистрирован в базе данных Scopus.

Наша редакция всегда может рассчитывать на экспертное мнение и помощь со стороны своего главного редактора. Генерируя идеи, позволяющие журналу двигаться вперед, Ирина Владимировна делает его лучше с каждым годом.

Редакция журнала «Современная Онкология» присоединяется ко всем поздравлениям и желает своему главному редактору Ирине Владимировне Поддубной новых профессиональных успехов, неиссякаемой энергии, крепкого здоровья.

Редакция журнала «Современная Онкология»



OMNIDOCTOR.RU

ГИОТРИФ® В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ EGFR+ НМРЛ¹

- Обладает сравнимой эффективностью с осимертинибом по влиянию на ОВ^{2,3}
- Позволяет обеспечить лекарственной терапией больше пациентов, чем более дорогостоящие препараты⁴

НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого, ОВ – общая выживаемость.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Гиотриф®, РУ: ЛП-002275. **2.** Ito K., Morise M., Wakuda K. et al. A multicenter cohort study of osimertinib compared with afatinib as first-line treatment for EGFR-mutated non-small-cell lung cancer from practical dataset: CJLSG1903. ESMO Open. 2021 Jun;6(3):100115. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100115. **3.** Горяинов С.В. Сравнение влияния афатиниба и осимертиниба на общую выживаемость в 1-й линии лекарственного лечения EGFR-положительного метастатического немелкоклеточного рака легкого: сетевой метаанализ. Современная Онкология. 2021;23(3):462-471. DOI: 10.26442/18151434.2021.3.201111. **4.** На основании данных Государственного реестра лекарственных средств по состоянию на сентябрь 2021 г., доступного по ссылке: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ГИОТРИФ® (в сокращении).

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции по медицинскому применению препарата ГИОТРИФ®. Регистрационное удостоверение: ЛП-002275. Торговое наименование: ГИОТРИФ®. МНН: афатиниб. Лекарственная форма и состав: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг, 30 мг, 40 мг и 50 мг. Активное вещество: афатиниб дималеат. Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство – протеинтирозинкиназы ингибитор. Показания к применению: ГИОТРИФ® показан в качестве монотерапии для лечения: местнораспространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) с мутацией (мутациями) рецептора эпидермального фактора роста EGFR; метнораспространенного или метастатического плоскоклеточного НМРЛ у пациентов, прогрессирующих на фоне или после химиотерапии на основе препаратов платины. Противопоказания: гиперчувствительность к афатинибу или к любому компоненту препарата; тяжелые нарушения функции печени; детский возраст до 18 лет; беременность и период грудного вскармливания. С осторожностью: кератит; язвенный кератит; выраженная сухость глаз; интерстициальная болезнь легких; нарушения фракции выброса левого желудочка; сопутствующие заболевания сердца; непереносимость галактозы, синдром нарушения всасывания галактозы/глюкозы или дефицит лактазы. Способ применения и дозы: таблетки принимают внутрь, натощак, не менее чем за 1 час до приема пищи или спустя 3 часа после приема пищи. Таблетки проглатывают целиком, запивая водой. У пациентов с НМРЛ и положительным результатом теста на мутации EGFR, ранее не получавших терапию ингибиторами тирозинкиназы EGFR, рекомендуемая доза составляет 40 мг один раз в день. У пациентов с НМРЛ и положительным результатом теста на мутации EGFR, ранее получавших терапию ингибиторами тирозинкиназы EGFR, составляет 50 мг один раз в день. У пациентов с плоскоклеточным НМРЛ, которые ранее получали терапию первой линии на основе соединений платины, рекомендуемая доза составляет 40 мг один раз в день. Лечение должно продолжаться до прогрессирования заболевания или развития признаков неприемлемой токсичности. Максимальная суточная доза во всех клинических случаях составляет 50 мг. Побочное действие: диарея, тошнота, рвота, стоматит, хейлит, диспепсия, панкреатит; кровотечения из носа, ринорея, интерстициальная болезнь легких; повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ); сыпь, акнеформный дерматит, зуд, сухость кожи, ладонно-подошвенный синдром (эритродизестезия); нарушение вкусовой чувствительности; конъюнктивит, сухость глаз, кератит; спазмы мышц; нарушение функции почек/почечная недостаточность; паронихия, цистит; снижение аппетита, обезвоживание, гипокалиемия; пирексия; уменьшение веса и др. Форма выпуска: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг, 30 мг, 40 мг и 50 мг. По 30 таблеток во флаконе из полипропилена с навинчивающейся пластиковой крышечкой с поглотителем влаги. Один флакон вместе с инструкцией по применению в картонной пачке. Условия хранения: хранить в плотно укупоренном флаконе при температуре не выше 25°C, в оригинальной упаковке. Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности: 3 года. Не использовать после истечения срока годности. Условия отпуска: отпускается по рецепту.



ООО «Берингер Ингельхайм»
125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3.
Тел.: +7 (495) 544 50 44
www.boehringer-ingelheim.com



Злокачественное новообразование bronхов и легкого

Клинические рекомендации

К.К. Лактионов¹, Е.В. Артамонова¹, Т.Н. Борисова¹, В.В. Бредер¹, Ю.М. Бычков², Л.Ю. Владимирова¹, Н.М. Волков³, С.М. Ергнян⁴, А.С. Жабина³, П.В. Кононец¹, А.Е. Кузьминов¹, Е.В. Левченко⁴, О.А. Малихова¹, Д.Т. Маринов¹, С.В. Миллер⁵, Ф.В. Моисеенко³, В.В. Мочальникова¹, С.Н. Новиков⁴, О.В. Пикин⁶, Е.В. Реутова¹, Е.О. Родионов⁵, Д.Д. Сакаева⁷, А.И. Семенова⁴, А.В. Смолин⁸, В.М. Сотников², С.А. Тузиков⁵, И.Н. Туркин⁹, И.Е. Тюрин¹⁰, В.Д. Чхиквадзе², К.И. Колбанов⁶, А.В. Черниченко⁶, А.А. Феденко⁶, Е.В. Филоненко⁶, А.А. Невольских¹¹, С.А. Иванов¹¹, Ж.В. Хайлова¹¹, Т.Г. Геворкян¹, А.В. Бутенко¹, И.Р. Гильмутдинова¹², И.В. Гриднева¹³, М.А. Еремушкин¹², М.А. Зернова⁴, Б.С. Каспаров⁴, Д.В. Ковлен¹⁴, К.О. Кондратьева⁴, Т.В. Кончугова¹², С.Б. Короткова¹³, А.А. Крутов⁴, О.А. Обухова¹, Г.Н. Пономаренко^{14,15}, Т.Ю. Семиглазова^{4,16}, А.М. Степанова¹⁷, Г.А. Ткаченко¹, М.М. Хуламханова¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург, Россия;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

⁵ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Россия;

⁶Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

⁷ФБУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Башкортостан», Уфа, Россия;

⁸ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия;

⁹ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия;

¹⁰ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

¹¹Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия;

¹²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России, Москва, Россия;

¹³ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия;

¹⁴Филиал ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Москва, Россия;

¹⁵ФГБУ «Федеральный научный центр реабилитации инвалидов им. Г.А. Альбрехта» Минтруда России, Санкт-Петербург, Россия;

¹⁶ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

¹⁷Центр диагностики и реабилитации «Восстановление», Москва, Россия

Ключевые слова: рак легкого, рак бронхов, клинические рекомендации

Для цитирования: Лактионов К.К., Артамонова Е.В., Борисова Т.Н., Бредер В.В., Бычков Ю.М., Владимирова Л.Ю., Волков Н.М., Ергнян С.М., Жабина А.С., Кононец П.В., Кузьминов А.Е., Левченко Е.В., Малихова О.А., Маринов Д.Т., Миллер С.В., Моисеенко Ф.В., Мочальникова В.В., Новиков С.Н., Пикин О.В., Реутова Е.В., Родионов Е.О., Сакаева Д.Д., Семенова А.И., Смолин А.В., Сотников В.М., Тузиков С.А., Туркин И.Н., Тюрин И.Е., Чхиквадзе В.Д., Колбанов К.И., Черниченко А.В., Феденко А.А., Филоненко Е.В., Невольских А.А., Иванов С.А., Хайлова Ж.В., Геворкян Т.Г., Бутенко А.В., Гильмутдинова И.Р., Гриднева И.В., Еремушкин М.А., Зернова М.А., Каспаров Б.С., Ковлен Д.В., Кондратьева К.О., Кончугова Т.В., Короткова С.Б., Крутов А.А., Обухова О.А., Пономаренко Г.Н., Семиглазова Т.Ю., Степанова А.М., Ткаченко Г.А., Хуламханова М.М. Злокачественное новообразование бронхов и легкого. Современная Онкология. 2021; 23 (3): 369–402. DOI: 10.26442/18151434.2021.3.201048

Информация об авторах / Information about the authors

Лактионов Константин Константинович – д-р мед. наук, зав. отд-нием лекарственных методов лечения (химиотерапии) №17 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина».
ORCID: 0000-0003-4469-502X

Konstantin K. Laktionov – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology.
ORCID: 0000-0003-4469-502X

Артамонова Елена Владимировна – д-р мед. наук, зав. отд-нием лекарственных методов лечения (химиотерапии) №1 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина».
ORCID: 0000-0002-8936-3590

Elena V. Artamonova – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology.
ORCID: 0000-0002-8936-3590

Борисова Татьяна Николаевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния клинической радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Tatiana N. Borisova – Cand. Sci. (Med.), Senior Res. Officer, Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Бредер Валерий Владимирович – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния лекарственных методов лечения (химиотерапии) №17 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Valerii V. Breder – D. Sci. (Med.), Leading Res. Officer, Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Бычков Юрий Маркович – канд. мед. наук, врач-онколог, зав. дневным стационаром клиники радиотерапии (Центр лучевой терапии и комбинированных методов лечения) ФГБУ РНЦРР

Iurii M. Bychkov – Cand. Sci. (Med.), Russian Scientific Center of Roentgenradiology

Владимирова Любовь Юрьевна – д-р мед. наук, проф., рук. отд-ния противоопухолевой лекарственной терапии №1 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина».
ORCID: 0000-0002-4822-5044

Liubov Iu. Vladimirova – D. Sci. (Med.), Prof., Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-4822-5044

Malignant neoplasm of the bronchi and lung: Russian clinical guidelines

Konstantin K. Laktionov¹, Elena V. Artamonova¹, Tatiana N. Borisova¹, Valerii V. Breder¹, Iurii M. Bychkov², Liubov Iu. Vladimirova¹, Nikita M. Volkov³, Stepan M. Ergnjan⁴, Albina S. Zhabina³, Pavel V. Kononets¹, Aleksandr E. Kuz'minov¹, Evgenii V. Levchenko⁴, Olga A. Malikhova¹, Dimitr T. Marinov¹, Sergei V. Miller⁵, Fedor V. Moiseenko³, Valeriia V. Mochal'nikova¹, Sergei N. Novikov⁴, Oleg V. Pikin⁶, Elena V. Reutova¹, Evgenii O. Rodionov⁵, Dina D. Sakaeva⁷, Anna I. Semenova⁴, Aleksei V. Smolin⁸, Vladimir M. Sotnikov², Sergei A. Tuzikov⁵, Igor N. Turkin⁹, Igor E. Tiurin¹⁰, Vladimir D. Chkhikvadze², Konstantin I. Kolbanov⁶, Andrei V. Chernichenko⁶, Aleksandr A. Fedenko⁶, Elena V. Filonenko⁶, Aleksei A. Nevol'skikh¹¹, Sergei A. Ivanov¹¹, Zhanna V. Khailova¹¹, Tigran G. Gevorkian¹, Aleksei V. Butenko¹, Ilmira R. Gil'mutdinova¹², Irina V. Gridneva¹³, Mikhail A. Eremushkin¹², Margarita A. Zernova⁴, Boris S. Kasparov⁴, Denis V. Kovlen¹⁴, Kristina O. Kondrat'eva⁴, Tatiana V. Konchugova¹², Svetlana B. Korotkova¹³, Anton A. Krutov⁴, Olga A. Obukhova¹, Gennadii N. Ponomarenko^{14,15}, Tatiana Iu. Semiglazova^{4,16}, Aleksandra M. Stepanova¹⁷, Galina A. Tkachenko¹, Marina M. Khulamkhanova¹

¹Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

²Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Moscow, Russia;

³Saint Petersburg Clinical Research and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncologic), Saint Petersburg, Russia;

⁴Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg, Russia;

⁵Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia;

⁶Herzen Moscow Scientific Research Institute of Oncology – branch of the National Medical Research Center for Radiology, Moscow, Russia;

⁷Republican Clinical Oncology Center of Ministry of Healthcare of the Republic of Bashkortostan, Ufa, Russia;

⁸Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow, Russia;

⁹Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia;

¹⁰Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

¹¹Tsyb Medical Radiological Scientific Center – branch of the National Medical Research Center for Radiology, Obninsk, Russia;

¹²National Medical Research Center of Rehabilitation and Balneology, Moscow, Russia;

¹³Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia;

¹⁴Branch of Kirov Military Medical Academy, Moscow, Russia;

¹⁵Albrecht Federal Scientific Center for Rehabilitation of Disabled People, Saint Petersburg, Russia;

¹⁶Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

¹⁷Diagnostic and Rehabilitation Center "Recovery", Moscow, Russia

Abstract

Lung cancer has the highest morbidity rate among all malignant tumors in men and the highest mortality rate in men and women in Russia. In total, 49 145 new cases of lung cancer were registered (diagnosed) in Russia in 2019. The majority of cases are related to exogenous carcinogens and mainly tobacco smoke. For several decades surgical resection with preoperative cytotoxic therapy was an optimal approach for maximal cure rate. This year recommendations were updated with new strategies including adjuvant anti-PD-L1 atezolizumab following completion of chemotherapy in PD-L1 positive patients and osimertinib for EGFR mutated cases. For this moment available data suggest the increase in disease free survival. Strategic approach to treatment for inoperable patients varies according to the status of driver mutations. New approach includes pretreatment option of testing for a wide spectrum of alterations with NGS based panels. Significant changes were incorporated into treatment of ALK mutated NSCLC with two new options of brigatinib for TKI naive patients and lorlatinib for those who progress on second generation drugs. Treatment strategy for patients without activating mutations is based on PD-L1 status. This year recommendations included atezolizumab as a new monotherapy option for patients with high depression of PD-L1. Also treatment options for pembrolizumab, nivolumab and atezolizumab were widened with prolonged treatment schedules.

Keywords: lung cancer, clinical guidelines

For citation: Laktionov KK, Artamonova EV, Borisova TN, Breder VV, Bychkov IuM, Vladimirova Llu, Volkov NM, Ergnjan SM, Zhabina AS, Kononets PV, Kuz'minov AE, Levchenko EV, Malikhova OA, Marinov DT, Miller SV, Moiseenko FV, Mochal'nikova VV, Novikov SN, Pikin OV, Reutova EV, Rodionov EO, Sakaeva DD, Semenova AI, Smolin AV, Sotnikov VM, Tuzikov SA, Turkin IN, Tiurin IE, Chkhikvadze VD, Kolbanov KI, Chernichenko AV, Fedenko AA, Filonenko EV, Nevol'skikh AA, Ivanov SA, Khailova ZhV, Gevorkian TG, Butenko AV, Gil'mutdinova IR, Gridneva IV, Eremushkin MA, Zernova MA, Kasparov BS, Kovlen DV, Kondrat'eva KO, Konchugova TV, Korotkova SB, Krutov AA, Obukhova OA, Ponomarenko GN, Semiglazova Tlu, Stepanova AM, Tkachenko GA, Khulamkhanova MM. Malignant neoplasm of the bronchi and lung: Russian clinical guidelines. Journal of Modern Oncology. 2021; 23 (3): 369–402. DOI: 10.26442/18151434.2021.3.201048

Информация об авторах / Information about the authors

Волков Никита Михайлович – канд. мед. наук, врач-онколог, нач. отд-ний химиотерапевтического и радиотерапевтического профиля ГБУЗ СПб КНПЦСВМП(о)

Ергнjan Степан Мкртычевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. научного отд-ния торакальной онкологии, врач-онколог хирургического торакального отд-ния ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова», член Европейского сообщества хирургической онкологии (ESSO), Ассоциации торакальных хирургов России, Ассоциации онкологов Северо-Запада

Nikita M. Volkov – Cand. Sci. (Med.), Saint Petersburg Clinical Research and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncologic)

Stepan M. Ergnjan – Cand. Sci. (Med.), Senior Res. Officer, Petrov National Medical Research Center of Oncology

Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем: С34**Год утверждения (частота пересмотра): 2021****Возрастная категория: взрослые****Год окончания действия: 2023****ID: 30****Разработчики клинической рекомендации:**

- Ассоциация онкологов России
 - 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 (группы 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 статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

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

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. Лечение пациентов с немелкоклеточным раком легкого

3.1.1. Принципы лечения пациентов с 0–IIIA стадиями заболевания

3.1.2. Принципы лечения пациентов с IIIB–IIIC стадией заболевания

3.1.3. Принципы лечения пациентов с IV стадией заболевания

3.1.3.1. Химиотерапия 1-й линии

3.1.3.2. Иммунотерапия

3.1.3.3. Лекарственная терапия 2-й линии

3.1.3.4. Молекулярно-направленная терапия:

EGFR+, ALK/ROS1+, BRAF+

3.1.3.5. Лечение при метастазировании в головной мозг

3.1.4. Аспекты хирургического лечения

3.1.5. Лекарственное противоопухолевое лечение

3.1.6. Паллиативная, в том числе лучевая, и симптоматическая терапия

3.2. Лечение пациентов с мелкоклеточным раком легкого

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

4.1. Предреабилитация

4.2. Первый этап реабилитации после хирургического лечения

4.3. Второй этап реабилитации после хирургического лечения

4.4. Третий этап реабилитации после хирургического лечения

4.5. Реабилитация при химиотерапии

4.6. 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

Список литературы

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

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

Приложение Г1. Шкала Карновского

Приложение Г2. Визуально-аналоговая шкала оценки болевого синдрома

Приложение Г3. Шкала оценки тяжести состояния пациента по версии Всемирной организации здравоохранения/ECOG

Информация об авторах / Information about the authors

Жабина Альбина Сергеевна – канд. мед. наук, врач-онколог онкологического химиотерапевтического (противоопухолевой лекарственной терапии) отделения биотерапии ГБУЗ СПб КНПЦСВМП(о). ORCID: 0000-0001-9749-8519

Кононец Павел Вячеславович – канд. мед. наук, дир. НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», член Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов (EACTS) и Международного общества по миниинвазивной кардиоторакальной хирургии (ISMICS)

Кузьминов Александр Евгеньевич – канд. мед. наук, науч. сотр. отд-ния лекарственных методов лечения (химиотерапии) №17 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Левченко Евгений Владимирович – д-р мед. наук, зав. науч. отд-нием, вед. науч. сотр. научного отд-ния торакальной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова», член правления Мультидисциплинарного общества торакоабдоминальных онкологов, член правления Ассоциации торакальных хирургов России, член Международной ассоциации по изучению рака легкого (IASLC), EACTS, ESSO, Ассоциации торакальных хирургов России, Ассоциации онкологов России, Ассоциации онкологов Северо-Запада

Малихова Ольга Александровна – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием эндоскопии НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0003-2245-214X

Маринев Димитр Тодорович – вед. науч. сотр. научно-консультативного отд-ния НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Albina S. Zhabina – Cand. Sci. (Med.), Saint Petersburg Clinical Research and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncologic). ORCID: 0000-0001-9749-8519

Pavel V. Kononets – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Aleksandr E. Kuz'minov – Cand. Sci. (Med.), Res. Officer, Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Evgenii V. Levchenko – D. Sci. (Med.), Leading Res. Officer, Petrov National Medical Research Center of Oncology

Olga A. Malikhova – D. Sci. (Med.), Prof., Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0003-2245-214X

Dimitr T. Marinov – Leading Res. Officer, Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Список сокращений

в/в – внутривенно
 ГКС – глюкокортикостероиды
 ГМ – головной мозг
 ИТ – иммунная терапия (иммунотерапия)
 ИТК – ингибиторы тирозинкиназы
 КТ – компьютерная томография
 ЛТ – лучевая терапия
 ЛУ – лимфатические узлы
 МРЛ – мелкоклеточный рак легкого
 МРТ – магнитно-резонансная томография
 НДКТ – низкодозная компьютерная томография
 НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого
 ОСГ – остеосцинтиграфия
 ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография
 РКИ – рандомизированное клиническое исследование
 РЛ – рак легкого
 РОД – разовая очаговая доза
 СОД – суммарная очаговая доза
 УДД – уровень достоверности доказательств
 УЗИ – ультразвуковое исследование
 УУР – уровень убедительности рекомендаций
 ФБС – фибробронхоскопия
 ФДГ – фтордезоксиглюкоза
 ХЛТ – химиолучевая терапия
 ХТ – химиотерапия
 цоДНК – циркулирующая опухолевая ДНК
 ALK (anaplastic lymphoma kinase) – киназа анапластической лимфомы

AUC (area under curve) – площадь под фармакологической кривой «концентрация–время». Расчет дозы карбоплатина по площади под фармакологической кривой производится по формуле Калверта (Calvert, 1989): доза карбоплатина, мг = AUC × (клиренс креатинина + 25)
 ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) – шкала оценки общего состояния пациента Восточной объединенной онкологической группы
 EGFR (epidermal growth factor receptor) – рецептор эпидермального фактора роста
 EUS/EBUS (esophageal/endobronchial ultrasound) – трансэзофагеальная/трансбронхиальная сонография
 MEK (mitogen-activated protein kinase) – внутриклеточная сигнальная молекула протеинкиназа, также известная как MAPK/ERK-киназа
 PD1/PD-L1 (programmed cell death 1/programmed cell death 1 ligand) – мембранный белок запрограммированной смерти клеток/его лиганд
 SCC (squamous cell carcinoma antigen) – антиген плоскоклеточной карциномы
 TNM (от tumor, nodus и metastasis) – Международная классификация стадий злокачественных новообразований
 **Жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты
 *Препарат, применяющийся не в соответствии с показаниями к применению и противопоказаниями, способами применения и дозами, содержащимися в инструкции по применению лекарственного препарата (офф-лейбл)

Информация об авторах / Information about the authors

Миллер Сергей Викторович – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния торакальной онкологии НИИ онкологии ФГБУ ТНИМЦ РАН

Sergei V. Miller – D. Sci. (Med.), Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences

Моисенко Федор Владимирович – д-р мед. наук, зав. отд-нием биотерапии ГБУЗ СПб КНПЦ(СМП(о)). ORCID: 0000-0003-2544-9042

Fedor V. Moiseenko – D. Sci. (Med.), Saint Petersburg Clinical Research and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncologic). ORCID: 0000-0003-2544-9042

Мочальникова Валерия Васильевна – врач-патологоанатом отд. патологоанатомической анатомии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Valeriia V. Mochal'nikova – autopsist, Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Новиков Сергей Николаевич – д-р мед. наук, зав. отд-нием радиотерапии, зав. науч. отд-нием радиационной онкологии и ядерной медицины ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова», член Российской ассоциации терапевтических радиоонкологов (РАТО), Европейской ассоциации терапевтических онкологов (ESTRO), Европейского общества специалистов по ядерной медицине (EANM)

Sergei N. Novikov – D. Sci. (Med.), Petrov National Medical Research Center of Oncology

Пикин Олег Валентинович – д-р мед. наук, рук. отд-ния торакальной хирургии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии», член Ассоциации онкологов России, IASLC

Oleg V. Pikin – D. Sci. (Med.), Herzen Moscow Scientific Research Institute of Oncology – branch of the National Medical Research Center for Radiology

Реутова Елена Валерьевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния лекарственных методов лечения (химиотерапии) №17 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0002-2154-3376

Elena V. Reutova – Cand. Sci. (Med.), Senior Res. Officer, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-2154-3376

Родионов Евгений Олегович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния торакальной онкологии НИИ онкологии ФГБУ ТНИМЦ РАН, член Российского общества клинической онкологии (RUSSCO)

Evgenii O. Rodionov – Cand. Sci. (Med.), Senior Res. Officer, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences

Сакаева Дина Дамировна – д-р мед. наук, зам. глав. врача по химиотерапии ГБУЗ РКОД МЗ РБ

Dina D. Sakaeva – D. Sci. (Med.), Republican Clinical Oncology Center of Ministry of Healthcare of the Republic of Bashkortostan

Семенова Анна Игоревна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. научного отд. инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, врач-онколог отд-ния химиотерапии и инновационных технологий ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова», член RUSSCO, ESMO

Anna I. Semenova – Cand. Sci. (Med.), Senior Res. Officer, Petrov National Medical Research Center of Oncology

Смолин Алексей Владимирович – канд. мед. наук, нач. центра радиологии ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко»

Aleksei V. Smolin – Cand. Sci. (Med.), Burdenko Main Military Clinical Hospital

Сотников Владимир Михайлович – д-р мед. наук, проф., врач-радиотерапевт, зав. отд. методического аккредитационно-симуляционного центра по специальности «Радиотерапия» ФГБУ РНЦРР

Vladimir M. Sotnikov – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Scientific Center of Roentgenoradiology

Тузиков Сергей Александрович – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием торакальной онкологии НИИ онкологии ФГБУ ТНИМЦ РАН, член RUSSCO

Sergei A. Tuzikov – D. Sci. (Med.), Prof., Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences

Туркин Игорь Николаевич – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием торакальной хирургии ФГБУ РНИОИ

Igor N. Turkin – D. Sci. (Med.), Prof., Rostov Research Institute of Oncology

Тюрин Игорь Евгеньевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. рентгенологии и радиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, вице-президент Российского общества рентгенологов и радиологов

Igor E. Tiurin – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Термины и определения

Anaplastic lymphoma kinase – рецепторная тирозинкиназа из семейства инсулинзависимых рецепторов.

BRAF – онкоген, который кодирует серин-треониновую протеинкиназу B-Raf.

CYFRA 21-1 – цитокератиновый фрагмент 19.

EGFR – рецептор эпидермального фактора роста.

PD1 – мембранный белок, рецептор программируемой смерти 1.

ROS1 – онкоген, который кодирует рецепторную тирозинкиназу, родственную киназе анапластической лимфомы, а также ряду членов семейства инсулиновых рецепторов.

Компьютерная томография (КТ) – метод получения послойных изображений при сканировании объекта веерообразным пучком рентгеновского излучения.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) – метод получения послойных изображений на основе использования ядерного магнитного резонанса и регистрации электромагнитного излучения.

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) – метод радионуклидной диагностики, основанный на регистрации электромагнитных волн, возникающих при аннигиляции позитронов с электронами.

Предреабилитация (prehabilitation) – реабилитация с момента постановки диагноза до начала лечения (хирургического лечения/химиотерапии/лучевой терапии).

ПЭТ/КТ-исследование – одновременное проведение ПЭТ- и КТ-исследования с последующим совмещением полученных изображений.

Рак легкого (РЛ) – злокачественное новообразование, берущее начало из эпителиальных клеток легкого.

Рентгенография органов грудной клетки – методика получения проекционного изображения исследуемого объ-

екта при регистрации ослабленного в исследуемом объекте рентгеновского излучения.

Сцинтиграфия скелета – метод радионуклидной диагностики, основанный на введении в организм пациента тропного к костной ткани радиофармацевтического препарата и последующей регистрации его распределения и накопления в скелете с помощью γ -излучения изотопа, входящего в состав препарата.

Ультразвуковая доплерография – неинвазивное исследование движущихся объектов с помощью ультразвуковых волн.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) – метод получения изображений структуры исследуемого объекта в результате регистрации отраженного ультразвукового сигнала.

Этапы реабилитации:

- I этап – реабилитация в период специализированного лечения основного заболевания (включая хирургическое лечение/химиотерапию/лучевую терапию) в отделениях медицинских организаций по профилю основного заболевания;
- II этап – реабилитация в ранний восстановительный период течения заболевания, поздний реабилитационный период, период остаточных явлений заболевания в стационарных условиях медицинских организаций (реабилитационных центров, отделений реабилитации);
- III этап – реабилитация в ранний и поздний реабилитационные периоды, период остаточных явлений заболевания в отделениях (кабинетах) реабилитации, физиотерапии, лечебной физкультуры, рефлексотерапии, мануальной терапии, психотерапии, медицинской психологии, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, дневных стационарах, а также выездными бригадами на дому (в том числе в условиях санаторно-курортных организаций), кабинетах логопеда (учителя-дефектолога).

Информация об авторах / Information about the authors

Чхиквадзе Владимир Давидович – д-р мед. наук, проф., хирург-онколог, зав. научно-исследовательским отделом хирургии и хирургических технологий в онкологии, зав. хирургической клиникой (Центр хирургических методов лечения) ФГБУ РНЦРР

Колбанов Константин Иванович – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. торакального хирургического отд-ния отд. торакоабдоминальной онкохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Черниченко Андрей Владимирович – д-р мед. наук, зав. отд-нием высоких технологий лучевой терапии 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»

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

Невольских Алексей Алексеевич – д-р мед. наук, зам. дир. по лечебной работе 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». ORCID: 0000-0001-7689-6032

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 клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Бутенко Алексей Владимирович – д-р мед. наук, проф., глав. врач НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», председатель Ассоциации специалистов по онкологической реабилитации

Гильмутдинова Ильмира Ринатовна – канд. мед. наук, зав. отд. биомедицинских технологий и лаб. клеточных технологий ФГБУ НМИЦ РК, врач-трансфузиолог, дерматовенеролог, специалист в области клеточных технологий

Гриднева Ирина Валерьяновна – канд. мед. наук, доц. каф. физической культуры и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко», врач лечебной физкультуры и спортивной медицины

Vladimir D. Chkhikvadze – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Scientific Center of Roentgenoradiology

Konstantin I. Kolbanov – D. Sci. (Med.), Herzen Moscow Scientific Research Institute of Oncology – branch of the National Medical Research Center for Radiology

Andrei V. Chernichenko – D. Sci. (Med.), Herzen Moscow Scientific Research Institute of Oncology – branch of the National Medical Research Center for Radiology

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

Elena V. Filonenko – D. Sci. (Med.), Prof., 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 – Prof. RAS, D. Sci. (Med.), Tsyb Medical Radiological Scientific Center – branch of the National Medical Research Center for Radiology. ORCID: 0000-0001-7689-6032

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

Tigran G. Gevorgian – Deputy Director, Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Aleksei V. Butenko – D. Sci. (Med.), Prof., Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Ilmira R. Gil'mutdinova – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center of Rehabilitation and Balneology

Irina V. Gridneva – Cand. Sci. (Med.), Burdenko Voronezh State Medical University

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

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

Рак легкого (РЛ) – собирательное понятие, объединяющее разные по происхождению, гистологической структуре, клиническому течению и результатам лечения злокачественные эпителиальные опухоли. Развиваются они из покровного эпителия слизистой оболочки бронхов, бронхиальных слизистых желез бронхиол и легочных альвеол [1, 2].

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

У подавляющего большинства пациентов, страдающих от РЛ (85–90%), развитие заболевания связано с курением: как активным, так и пассивным. Кроме того, к факторам риска можно отнести облучение (проведенную ранее лучевую терапию – ЛТ по поводу других опухолей внутригрудной локализации), воздействие радона, асбеста, мышьяка [3].

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

По заболеваемости РЛ занимает 1-е место среди других злокачественных опухолей у мужчин в России, а по смертности – 1-е место среди мужчин и женщин как в России, так и в мире.

В 2019 г. в России диагноз РЛ впервые установлен у 49 145 человек [4]. Занимает 1-е место у мужчин по заболеваемости и смертности. У женщин РЛ до 2020 г. также был на 1-м месте среди причин смерти от онкологических заболеваний. От него ежегодно умирает больше пациентов, чем от рака простаты, молочной железы и толстой кишки вместе взятых [5].

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

C34.0 – Злокачественное новообразование главных бронхов, килы трахеи, корня легкого.

C34.1 – Злокачественное новообразование верхней доли, бронхов или легкого.

C34.2 – Злокачественное новообразование средней доли, бронхов или легкого.

C34.3 – Злокачественное новообразование нижней доли, бронхов или легкого.

C34.8 – Поражение бронхов или легкого, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций.

C34.9 – Злокачественное новообразование бронхов или легкого неуточненной локализации.

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

Международная гистологическая классификация (2015) [5]

8140/3	<i>Аденокарцинома</i>
8250/3	• со стелющимся типом роста (lepidic) G-I
G1 8551/3	• ацинарная G-II
8260/3	• папиллярная G-III
8265/3	• микропапиллярная
8230/3	• солидная
8253/3	• инвазивная муцинозная
8254/3	• смешанная инвазивная муцинозная и немучинозная
8480/3	• коллоидная
8333/3	• фетальная
8144/3	• кишечного типа

Минимально инвазивная аденокарцинома

8250/2	• немучинозная
8250/3	• муцинозная

Преинвазивные опухоли

8250/0	Атипичная аденоматозная гиперплазия
	<i>Аденокарцинома in situ</i>
8410/2	• немучинозная
8253/2	• муцинозная
8070/3	<i>Плоскоклеточный рак</i>
8071/3	• ороговевающий
8072/3	• неороговевающий
8083/3	• базалоидный

Преинвазивные опухоли

8070/2	Плоскоклеточная карцинома in situ
--------	-----------------------------------

Нейроэндокринные опухоли

8041/3	Мелкоклеточный рак
8045/3	Комбинированный мелкоклеточный рак
8013/3	Крупноклеточная нейроэндокринная карцинома
8013/3	Комбинированная крупноклеточная нейроэндокринная карцинома

Карциноидные опухоли

8240/3	Типичный карциноид
8249/3	Атипичный карциноид
8040/0	Диффузная идиопатическая легочная нейроэндокринная гиперплазия

Информация об авторах / Information about the authors

Еремущин Михаил Анатольевич – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием ЛФК и клинической биомеханики ФГБУ НМИЦ РК

Зернова Маргарита Александровна – инструктор – методист по лечебной физкультуре ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»

Каспаров Борис Сергеевич – канд. мед. наук, зам. глав. врача по амбулаторной помощи, зав. клинико-диагностическим отд-нием ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»

Ковлен Денис Викторович – д-р мед. наук, доц. каф. курортологии и физиотерапии ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова»

Кондратьева Кристина Орхановна – мед. психолог ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»

Кончужова Татьяна Венедиктовна – д-р мед. наук, проф., зав. отд. преформированных физических факторов ФГБУ НМИЦ РК, врач-физиотерапевт

Короткова Светлана Борисовна – д-р мед. наук, зав. каф. физической культуры и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко», врач лечебной физкультуры и спортивной медицины

Крутов Антон Андреевич – врач-онколог клинико-диагностического отд-ния ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»

Обухова Ольга Аркадьевна – канд. мед. наук, зав. отд-нием реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», врач-физиотерапевт, член Европейской ассоциации парентерального и энтерального питания (ESPEN), Российской ассоциации парентерального и энтерального питания (RESPEN)

Mikhail A. Eremushkin – D. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center of Rehabilitation and Balneology

Margarita A. Zernova – coach, Petrov National Medical Research Center of Oncology

Boris S. Kasparov – Cand. Sci. (Med.), Petrov National Medical Research Center of Oncology

Denis V. Kovlen – D. Sci. (Med.), Branch of Kirov Military Medical Academy

Kristina O. Kondrat'eva – psychologist, Petrov National Medical Research Center of Oncology

Tatiana V. Konchuzhova – D. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center of Rehabilitation and Balneology

Svetlana B. Korotkova – D. Sci. (Med.), Burdenko Voronezh State Medical University

Anton A. Krutov – oncologist, Petrov National Medical Research Center of Oncology

Olga A. Obukhova – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology

- 8012/3 Крупноклеточная карцинома
- 8022/3 Плеоморфная карцинома
- 8032/3 Веретенчатая карцинома
- 8031/3 Гигантоклеточная карцинома
- 8980/3 Карциносаркома
- 8972/3 Легочная бластома
- Другие неклассифицируемые опухоли**
- 8082/3 Лимфоэпителиомоподобная карцинома
- 8023/3 NUT-карцинома
- Опухоли по типу опухолей слюнных желез*
- 8430/3 Мукоэпидермоидная карцинома
- 8200/3 Аденокистозный рак
- 8562/3 Эпителиально-миоэпителиальная карцинома
- 8940/0 Плеоморфная аденома

Клинико-анатомическая классификация

Центральный РЛ локализуется в бронхах (главном, промежуточном, долевым, сегментарном, субсегментарном). По направлению роста различают экзофитный (эндобронхиальный) рак, при котором опухоль растет в просвет бронха; эндофитный (экзобронхиальный) рак, при котором опухоль растет преимущественно в толщу легочной паренхимы; разветвленный рак с муфтообразным перибронхиальным ростом опухоли вокруг бронхов, а также опухоли со смешанным характером роста с преобладанием того или иного компонента [1, 2].

Периферический РЛ локализуется в периферических отделах легкого.

Различают узловую форму опухоли, пневмонеоподобный рак и рак верхушки легкого с синдромом Панкоста [1, 2].

Стадирование

Для определения стадии РЛ используется 8-е издание (2017 г.) Международной классификации стадий злокачественных новообразований TNM (tumor, nodus и metastasis) [6, 7]; табл. 1.

T – первичная опухоль;

Tx – первичная опухоль не может быть оценена или опухоль верифицирована путем обнаружения злокачественных клеток в мокроте или лаваже, при этом опухоль не визуализируется при бронхоскопии;

T0 – первичная опухоль не определяется;

Tis – карцинома in situ;

T1 – опухоль достигает 30 мм в диаметре или менее в наибольшем измерении, окружена легочной паренхимой или висцеральной плеврой, нет признаков инвазии проксимальнее долевого бронха при бронхоскопии (это значит, что опухоль не расположена в главном бронхе);

T1mi – минимально инвазивная аденокарцинома;

T1a – опухоль 10 мм в диаметре или менее в наибольшем измерении;

T1b – опухоль от 10 до 20 мм в диаметре в наибольшем измерении;

T1c – опухоль от 20 до 30 мм в диаметре в наибольшем измерении;

T2 – опухоль от 31 до 50 мм в диаметре в наибольшем измерении или опухоль в сочетании с вовлечением главного бронха, независимо от расстояния до карины, но без ее поражения; с поражением висцеральной плевры; с ателектазом или обструктивным пневмонитом, который располагается в прикорневых отделах, вовлекает часть или все легкое;

T2a – опухоль от 31 до 40 мм в диаметре в наибольшем измерении или опухоль, размер которой не может быть определен (например, если опухоль неотделима от ателектаза);

T2b – опухоль от 41 до 50 мм в диаметре в наибольшем измерении;

T3 – опухоль от 51 до 70 мм в диаметре в наибольшем измерении или прямая инвазия в грудную стенку (включая париетальную плевру и опухоли верхней борозды), диафрагмальный нерв, париетальный перикард, а также метастатические узлы (узел) в той же доле;

T4 – опухоль более 70 мм в диаметре в наибольшем измерении или поражение диафрагмы, средостения, сердца, крупных сосудов, трахен, возвратного гортанного нерва, пищевода, тела позвонка, бифуркации трахеи, висцерально-

Таблица 1. Стадирование РЛ по Международной классификации стадий злокачественных новообразований TNM (8-е издание, 2017)
Table 1. Staging of lung cancer (LC) according to the TNM Classification of Malignant Tumours (8th edition, 2017)

Стадия	T	N	M
Оккультная	Tx	N0	M0
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IA1	T1mi, T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T1a–c, T2a,b T3	N1 N0	M0 M0
IIIA	T1a–c, T2a,b T3 T4	N2 N1 N0, N1	M0 M0 M0
IIIB	T1a–c, T2a,b T3, T4	N3 N2	M0 M0
IIIC	T3, T4	N3	M0
IV	Любая T	Любое N	M1
IVA	Любая T	Любое N	M1a,b
IVB	Любая T	Любое N	M1c

Информация об авторах / Information about the authors

Пономаренко Геннадий Николаевич – д-р мед. наук, проф., ген. дир. ФГБУ «ФНЦРИ им. Г.А. Альбрехта», зав. каф. курортологии и физиотерапии ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова», засл. деят. науки РФ

Семиглазова Татьяна Юрьевна – д-р мед. наук, доц., зав. отд., вед. науч. сотр. научного отд. инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова», доц. каф. онкологии ФГБВОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0002-4305-6691

Степанова Александра Михайловна – канд. мед. наук, зам. дир. по науке, зав. отд-нием реабилитации частного многопрофильного лечебно-диагностического центра «Восстановление», член Союза реабилитологов России, Российского общества онкологов, Международной академии K-Taping

Ткаченко Галина Андреевна – психолог отд-ния реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Хуламханова Марина Муратовна – врач-физиотерапевт, врач-онколог отд-ния реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Gennadii N. Ponomarenko – D. Sci. (Med.), Prof., Albrecht Federal Scientific Center for Rehabilitation of Disabled People, Branch of Kirov Military Medical Academy

Tatiana Iu. Semiglazova – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department Head, Leading Res. Officer, Petrov National Medical Research Center of Oncology, Mechnikov North-Western State Medical University. ORCID: 0000-0002-4305-6691

Aleksandra M. Stepanova – Cand. Sci. (Med.), Diagnostic and Rehabilitation Center “Recovery”

Galina A. Tkachenko – psychologist, Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Marina M. Khulamkhanova – physiatrist, oncologist, Blokhin National Medical Research Center of Oncology

го перикарда, а также метастатические узлы (узел) в других ипсилатеральных долях;

N – вовлечение регионарных лимфатических узлов (ЛУ);

Nx – невозможно дать оценку регионарным ЛУ;

N0 – нет метастазов в регионарных ЛУ;

N1 – метастазы в ипсилатеральных перибронхиальных и/или ипсилатеральных корневых ЛУ или метастазы во внутриведочных ЛУ, включая прямое поражение ЛУ;

N2 – метастазы в ипсилатеральных медиастинальных и/или субкаринальных ЛУ;

N3 – метастазы в контралатеральных медиастинальных, контралатеральных корневых, ипсилатеральных или контралатеральных любых лестничных или надключичных ЛУ;

M – отдаленные метастазы;

M0 – нет отдаленных метастазов;

M1 – отдаленные метастазы есть;

M1a – опухолевые узлы в контралатеральном легком, опухолевое узелковое поражение плевры, метастатический плевральный или перикардиальный выпот;

M1b – одиночный отдаленный опухолевый узел;

M1c – множественные внелегочные метастазы в одном или нескольких органах.

Для уточнения локализации отдаленного метастатического очага (M) применяют дополнительную градацию:

ADP – почки;

BRA – головной мозг (ГМ);

HEP – печень;

LYM – ЛУ;

MAR – костный мозг;

OSS – кости;

OTH – другие;

PER – брюшная полость;

PLE – плевра;

PUL – легкое;

SADP – надпочечники;

SKI – кожа.

При клинической оценке распространенности опухолевого процесса перед символами TNM ставится «с», а при патогистологической классификации – «р». Требования к определению категории pT, pN, pM аналогичны таковым для категории cT, cN, cM. Символ pN может быть оценен при исследовании не менее 6 ЛУ, 3 из которых средостенные, из них 1 – бифуркационный.

Для мелкоклеточного рака легкого (МРЛ) также применяется упрощенная классификация по степени распространенности: локализованная форма и распространенная форма. Локализованная форма характеризуется распространенностью опухолевого процесса в одном легком и средостении, в пределах гемиторакса и возможностью облучения одним полем.

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

Клинические симптомы опухолевого поражения могут сочетаться с симптомами сопутствующих осложнений. Первичные симптомы – кашель, одышка, боль в груди, кровохарканье, общие симптомы – слабость, утомляемость, снижение аппетита. К клиническим проявлениями относятся также паранеопластические синдромы. Возможно и бессимптомное течение РЛ.

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Критерии установления диагноза: при наличии результатов комплексного обследования по оценке распространенности опухолевого процесса и морфологической верификации диагноз РЛ считается доказанным. Если в силу каких-либо обстоятельств провести верификацию диагноза не представляется возможным, то на основании клинико-рентгенологической картины, по решению консилиума, может быть определена тактика лечения.

2.1. Жалобы и анамнез

Выраженность клинической симптоматики при РЛ зависит от клинико-анатомической формы новообразования, его гистологической структуры, локализации, размеров и типа роста опухоли, характера метастазирования, сопутствующих воспалительных изменений в бронхах и легочной ткани [1].

Кашель при центральном РЛ у большинства пациентов сухой, временами надсадный. С нарастанием обтурации бронха кашель может сопровождаться мокротой слизисто-гнойной или слизисто-гнойной характера.

Кровохарканье может проявляться в виде прожилок алой крови в мокроте или в виде диффузно окрашенной мокроты.

Одышка выражена тем ярче, чем крупнее просвет пораженного бронха при центральном раке, или ее выраженность зависит от размера периферической опухоли, т.е. степени сдавления анатомических структур средостения, особенно крупных венозных стволов, бронхов и трахей.

Боль в грудной клетке разной интенсивности на стороне поражения может быть обусловлена локализацией новообразования в плащевой зоне легкого, особенно при прорастании опухолью плевры и грудной стенки, а также наличием плеврального выпота или ателектаза легкого с признаками обтурационного пневмонита.

При наличии периферического рака верхушки легкого может наблюдаться симптомокомплекс, описанный Г. Панкостом (H. Pancoast) в 1924 г. (боль в участке плечевого сустава и плеча, атрофия мышц предплечья, синдром Горнера). Рентгенологическими особенностями этой формы

считают локализацию опухолевого узла в области верхушки, сравнительно быстрое прорастание в плевру, деструкцию I, II ребер, а иногда и поперечных отростков позвонков.

Синдром сдавления верхней полой вены (цианоз, отек лица, шеи, верхних конечностей, развитые подкожные венозные коллатерали на туловище) наиболее характерен для МРЛ, при котором часто наблюдается массивное поражение ЛУ средостения и, как следствие, сдавление верхней полой вены.

Перечисленные симптомы и синдромы **не патогномоничны** для РЛ и могут иметь место при неопухоловой легочной и общесоматической внелегочной патологии. Так, кровохарканье может наблюдаться при туберкулезе легкого и декомпенсированной кардиальной патологии, одышка – при хронической обструктивной болезни легких, боли в грудной клетке – при воспалительных плевритах, радикулитах, межреберной невралгии, кашель – при простудных, вирусных инфекциях, туберкулезе и гнойных процессах в легких, а симптомы общей интоксикации присущи большой группе заболеваний.

У некоторых пациентов выявляются **паранеопластические синдромы**, связанные с гиперпродукцией гормонов (синдромы секреции адrenокортикотропного, антидиуретического, паратиреоидного гормонов, эстрогенов, серотонина).

РЛ может сопровождаться тромбофлебитом, разными вариантами нейро- и миопатии, своеобразными дерматозами, нарушениями жирового и липидного обмена, артралгическими и ревматоидноподобными состояниями. Нередко проявляется остеоартропатией (синдромом Мари–Бамбергера), заключающейся в утолщении и склерозе длинных трубчатых костей голени и предплечий, мелких трубчатых костей кистей и стоп, припухлости суставов (локтевых, голеностопных), колбовидном утолщении концевых фаланг пальцев кистей (синдроме «барабанных палочек») [1]. При периферическом раке верхушки легкого возможно появление синдрома Бернара–Горнера (птоза, миоза, энофтальма) в сочетании с болями в плечевом суставе и плече, прогрессирующей атрофией мышц дистальных отделов предплечья, обусловленными непосредственным распространением

опухоли через купол плевры на плечевое сплетение, печеночные отростки и дужки нижних шейных позвонков, а также симпатические нервы [2].

Возможно бессимптомное развитие заболевания, при котором оно становится случайной рентгенологической находкой.

- При сборе анамнеза у всех пациентов **рекомендуется** обращать внимание на стаж курения и количество потребляемых сигарет, профессиональные вредности для верификации диагноза и определения адекватной лечебной тактики [1–3].

Уровень убедительности рекомендаций – УУР С (уровень достоверности доказательств – УДД 5).

2.2. Физикальное обследование

- **Рекомендуются** тщательный физикальный осмотр у всех пациентов, включающий пальпацию шейно-надключичных зон, оценка нутритивного статуса для верификации диагноза [1, 2].

УУР С (УДД 5).

2.3. Лабораторные диагностические исследования

- **Рекомендуется** в целях дифференциальной диагностики на этапе установления диагноза и в целях оценки эффективности лечения определять уровень следующих онкомаркеров (в зависимости от гистологической структуры РЛ):

- нейронспецифической енолазы при МРЛ [1];
- растворимого фрагмента цитокератина 19 (CYFRA 21-1) в крови, антигена плоскоклеточной карциномы (squamous cell carcinoma antigen – SCC) в крови;
- CYFRA 21-1 в крови, антигена аденогенных типов рака СА-125 в крови при аденокарциноме [8];
- CYFRA 21-1 и SCC в крови, ракового эмбрионального антигена при крупноклеточном раке [8].

УУР С (УДД 5).

- **Рекомендуется** пациентам с подозрением на РЛ проводить развернутый клинический и биохимический анализы крови (включая следующие показатели: глюкоза, креатинин, общий билирубин, альбумин, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, щелочная фосфатаза), исследование свертывающей системы крови (включая оценку активированного частичного тромбопластинового времени, фибриноген, международное нормализованное отношение, протромбиновое время), общий анализ мочи на наличие системной воспалительной реакции и определение уровня ее выраженности, установление функционального статуса кроветворной, гемостатической, детоксикационной и выделительной систем [8, 9].

УУР С (УДД 5).

- При выявлении неплоскоклеточного (в том числе диморфного) рака **рекомендуется** проведение молекулярно-генетического исследования мутаций в гене *EGFR* (18–21-й экзоны), *BRAF* V600E в биопсийном (операционном) материале (в том числе цитологическом); молекулярно-генетического исследования транслокации генов *ALK* и *ROS1*. При отрицательных или неизвестных данных о наличии мутаций гена *EGFR* или транслокаций гена *ALK* следует проводить тестирование для определения экспрессии белка PD-L1 иммуногистохимическим методом (показано для неплоскоклеточного и плоскоклеточного немелкоклеточного рака легкого – НМРЛ и только на гистологическом материале). Исследования требуются для прогноза и определения тактики лечения болезни [8, 10].

УУР С (УДД 5).

Комментарии: в настоящее время выделено несколько биомаркеров, которые помогают выделить подгруппу пациентов со значимым ответом на определенную терапию. Данные биомаркеры включают *ALK*, *ROS1*-транслокацию генов, *EGFR* (18–21-й экзоны), *BRAF* V600E-активирующие мутации и *PD-L1*-экспрессию. Молекулярно-генетическое тестирование может быть оправдано и в случае плоскоклеточного рака или при затруднении (при малом количе-

стве материала) в определении гистологического подтипа у некурящих молодых пациентов [8, 10].

- При выявлении неплоскоклеточного (в том числе диморфного) рака при отсутствии возможности проведения молекулярно-генетического исследования в биопсийном (операционном) материале (в том числе цитологическом) **рекомендовано** исследование свободно циркулирующей опухолевой ДНК (цодНК) плазмы крови в целях детектирования мутаций в генах *EGFR* [9, 11].

УУР С (УДД 5).

Комментарии: исследование свободно цодНК плазмы крови (или жидкостная биопсия) не рекомендуется проводить вместо молекулярно-генетического исследования биопсийного материала. Для исследования мутаций с использованием жидкостной биопсии характерны высокая чувствительность и низкая специфичность, обусловленная незначительным и нестабильным количеством цодНК. В соответствии с исследованиями вероятность ложно-отрицательного результата при проведении жидкостной биопсии по сравнению с традиционной может составлять до 30% [12–15]. Несмотря на указанные ограничения жидкостной биопсии, исследование рекомендовано для выявления мутаций гена *EGFR* и определения эффективности таргетной терапии в двух случаях: 1) при неоперабельном раке, когда тканевый образец недоступен для молекулярно-генетического исследования; 2) когда невозможно провести молекулярно-генетическое исследование по тканевому образцу ввиду его низкого качества или количества [11].

- При проведении молекулярно-генетического исследования **рекомендуется** проводить анализ мутаций гена *EGFR* как в отношении распространенных генетических нарушений (делеции в 19-м экзоне; точечная замена p.L858R в 21-м экзоне), так и в отношении менее распространенных генетических нарушений в 18–21-м экзоне (в частности вставки в 19-м экзоне, а также точечные замены p.L861Q, p.G719X, p.S768I) [16–20].

УУР С (УДД 5).

Комментарии: в гене *EGFR* описаны генетические нарушения, ассоциированные как с потенциальной эффективностью ингибиторов *EGFR*, так и с резистентностью к ингибиторам *EGFR*. В случае использования высокопроизводительного секвенирования могут быть обнаружены дополнительные мутации гена *EGFR*, значимость которых в отношении назначения таргетной терапии может быть неопределенной. Таким образом, результаты молекулярно-генетического исследования мутаций гена *EGFR* должны включать информацию о том, какое именно генетическое нарушение обнаружено.

- Молекулярно-генетическое исследование неплоскоклеточного (в том числе диморфного) рака может быть **рекомендовано** в целях определения амплификаций гена *MET*, мутаций пропуска 14-го экзона гена *MET*, мутаций гена *ERBB2*, перестройки *RET*, а также анализа мутационной нагрузки [21] для назначения экспериментальной терапии в рамках клинических исследований.

УУР С (УДД 5).

Комментарии: мутационная нагрузка исследуется с помощью высокопроизводительного секвенирования. На сегодняшний день нет консенсуса в отношении методологических стандартов измерения мутационной нагрузки. В рамках разных клинических исследований, в которых изучалась эффективность иммунотерапии (ИТ) в зависимости от мутационной нагрузки пациентов, использовались разные методики измерения мутационной нагрузки, которые варьировались в отношении как набора генов, анализируемых в рамках высокопроизводительного секвенирования, так и методов фильтрации генетических вариантов, биоинформатического анализа данных, требований к биологическому образцу, пригодному к тестированию и т.д. [22, 23]. На сегодняшний день отсутствуют исследования, демонстрирующие преимущество одного метода перед другими, в отношении эффективности выбора группы

пациентов, отвечающих на ИТ [24, 25]. Исследование мутационной нагрузки должно проводиться в лаборатории, использующей либо референсную методологию измерения мутационной нагрузки, продемонстрировавшей корреляцию с эффективностью ИТ в рамках рандомизированных клинических исследований (РКИ), либо апробированную методологию, продемонстрировавшую корреляцию с референсным методом [26–31].

2.4. Инструментальные диагностические исследования

Визуализация

• **Рекомендуется** проведение стандартной рентгенографии органов грудной клетки всем пациентам при подозрении на РЛ по клиническим данным (клинические симптомы) [8, 9].
УУР С (УДД 5).

• **Рекомендуется** проведение компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки от уровня выше верхней апертуры до уровня окончания реберных синусов (включая надпочечники) всем пациентам с подозрением на РЛ по данным рентгенографии органов грудной полости или при невозможности исключить РЛ на основе клинического обследования при отсутствии изменений на рентгенограммах [8, 9, 32].

УУР С (УДД 5).

Комментарии: КТ является основной методикой визуализации для оценки патологических изменений, установленных при рентгенографии. При КТ могут быть выявлены изменения, не видимые на обзорных рентгенограммах, имеющих важное значение для определения тактики лечения пациентов с РЛ. При локализации изменений в области средостения и корней легких, а также при необходимости дифференциальной диагностики выявленных изменений целесообразно применять КТ-исследование с внутривенным болюсным контрастированием.

При центральном расположении опухоли КТ позволяет выявить изменения в бронхах до развития воспаления легких и формирования обтурационного ателектаза. В сравнении с фибробронхоскопией (ФБС) точность КТ выше при периферически расположенных образованиях и ниже – при поверхностных эндобронхиальных опухолях.

Периферическая опухоль может иметь вид одиночного очага разной плотности, полости распада или участка инфильтрации некруглой формы (пневмониеподобная форма рака). Реже на этапе первичной диагностики выявляют опухоль, которая врастает в грудную стенку (кортикально-плевральная форма), средостение (медиастинальная форма), верхнюю апертуру (опухоль Панкоста) или представляет собой очаговую диссеминацию в легком.

В зависимости от плотности очаг периферического рака может быть солидного типа, частично солидного типа или очагом по типу «матового стекла». Сольный очаг чаще имеет бугристые и/или лучистые контуры, стенки дренирующего бронха утолщены, висцеральная плевро втянута в опухоль и локально утолщена.

Для дифференциальной диагностики с доброкачественными гранулемами (туберкулема) может иметь значение накопление контраста в опухоли (при динамической КТ и КТ-перфузии).

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) как метод диагностики солидных очагов оценивается неоднозначно, особенно в странах с высоким бременем туберкулеза. Очаг по типу «матового стекла» характерен для аденокарциномы со стелющимся ростом, в том числе *in situ*. Очаги по типу «матового стекла» увеличиваются медленнее солидных очагов. При ПЭТ с [¹⁸F] фтордезоксиглюкозой (ФДГ) такие очаги отличаются низким уровнем накопления изотопа. Субсолидный очаг имеет центральный солидный компонент и периферическую зону «матового стекла». Сольная часть очага ассоциируется с инвазивным ростом и имеет значение для определения прогноза и оценки T-стадии опухолевого роста.

• **Рекомендуется** для определения стадии (распространенности) опухолевого процесса при РЛ применять следующие методы визуализации:

1. Для оценки первичной опухоли в грудной полости – проведение КТ с внутривенным контрастированием органов грудной клетки от уровня выше верхней апертуры до уровня окончания реберных синусов (включая печень и надпочечники) [32–34].

УУР С (УДД 5).

Комментарии: при невозможности проведения КТ органов грудной клетки (неисправность оборудования и пр.) или при невозможности применения внутривенного контрастирования (тяжелая аллергическая реакция на йодсодержащие контрастные средства в анамнезе, отсутствие автоматического шприца-инжектора и пр.) возможно выполнение магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов грудной полости при наличии оборудования и подготовленных специалистов.

2. Для оценки регионарных ЛУ (N) и выявления отдаленных метастазов (M) – проведение совмещенного ПЭТ/КТ-исследования всего тела [33, 35, 36].

УУР С (УДД 5).

Комментарии: совмещенное ПЭТ/КТ-¹⁸F)ФДГ в целом является более эффективным исследованием в сравнении с ультразвуковым исследованием (УЗИ), КТ и МРТ в выявлении распространенности опухолевого процесса, в том числе в выявлении метастазов в ЛУ, солидных органах, костях и костном мозге, серозных оболочках. Применение ПЭТ/КТ-¹⁸F)ФДГ позволяет у 1/3 пациентов изменить стадию опухолевого процесса. Совмещенное ПЭТ/КТ-¹⁸F)ФДГ-исследование не позволяет достоверно выявлять метастазы в ГМ, что определяет необходимость применения МРТ или КТ с внутривенным контрастированием. При невозможности выполнения ПЭТ/КТ-¹⁸F)ФДГ это исследование может быть заменено КТ с внутривенным контрастированием области живота и таза в сочетании с остеосцинтиграфией (ОСГ) костей скелета (ОФЭКТ/КТ).

3. Для выявления метастазов РЛ в ГМ – проведение МРТ ГМ с внутривенным контрастированием [34, 37].

УУР С (УДД 5).

Комментарии: внутривенное контрастирование достоверно повышает чувствительность метода в выявлении очагов метастазов в ГМ, особенно небольшого размера. При невозможности проведения МРТ-исследования может быть заменено на КТ ГМ с внутривенным контрастированием.

• **Рекомендуется** при динамическом наблюдении пациента после хирургического, лучевого и химиотерапевтического лечения РЛ проведение КТ органов грудной клетки, в том числе при наличии показаний, с внутривенным контрастированием [8, 9].

УУР С (УДД 5).

• **Рекомендуется** применение низкодозной КТ (НДКТ) органов грудной клетки для скрининга РЛ в группах риска [37–41].

УУР А (УДД 1).

Комментарии: ряд проспективных рандомизированных исследований показал, что применение НДКТ в группах риска по РЛ с частотой раз в год приводит к снижению смертности от этого заболевания в популяции на 20% и более [37, 39, 40]. Группы риска включают пациентов в возрасте 55–80 лет, курящих в настоящее время (индекс курения – 30 пачка/лет) или бросивших курить не более 15 лет назад.

Программа скрининга РЛ предусматривает три основных этапа: 1) организационно-методический (информирование населения, выявление групп риска, составление плана-графика обследований, ведение картотеки и пр.); 2) диагностический (проведение диагностического теста в соответствии с международными и отечественными рекомендациями и стандартами, с учетом региональных особенностей системы здравоохранения); 3) онкологический (возможность дообследования или наблюдения пациентов с выявленной при НДКТ патологией в легких в условиях специализированной онкологической медицинской помощи).

Возможность реализации программы НДКТ-скрининга РЛ определяется региональными возможностями системы здравоохранения, в том числе технологическими, организационными, географическими, экономическими и пр. При ограниченных ресурсах внедрение такой формы скрининга нецелесообразно.

Популяционный скрининг РЛ с использованием НДКТ не должен применяться для пациентов без доказанных факторов риска, в частности для лиц старше 80 и моложе 55 лет, с меньшей интенсивностью курения, а также с хроническими заболеваниями легких (хроническая обструктивная болезнь легких, интерстициальные заболевания легких, профессиональные заболевания, хронические инфекции, в частности туберкулез, и пр.), поскольку эффективность скрининга для этих групп населения не доказана.

Рентгенографию органов грудной клетки не следует проводить для популяционного скрининга РЛ, поскольку проведенные проспективные рандомизированные исследования не выявили достоверного снижения смертности от РЛ при использовании этой методики. При этом рентгенография по-прежнему является основной методикой первичного выявления РЛ при проведении диагностического исследования по клиническим показаниям.

- **Рекомендуется** пациентам с подозрением на РЛ проведение бронхологического исследования (ФБС) при центральном расположении опухолевого узла в легком или периферическом расположении новообразования, но с наличием «дренирующего» бронха с целью оценки локализации, распространенности опухолевого процесса и получения материала для патологоанатомического исследования биопсийного (операционного) материала (в том числе цитологического исследования) [1, 2].

УУР С (УДД 5).

Комментарии: бронхологическое исследование относят к основным и обязательным методам диагностики РЛ. Оно позволяет не только визуально исследовать гортань, трахею и все бронхи, непосредственно увидеть локализацию опухоли, определить границы ее распространения, косвенно судить об увеличении ЛУ корня легкого и средостения, но и провести биопсию для гистологического исследования, получить материал (браш-биоптаты, мазки-отпечатки, соскоб или смыв из бронхиального дерева) для цитологического изучения, т.е. морфологически подтвердить диагноз и уточнить гистологическую структуру опухоли.

В последние годы все шире используются диагностические аппараты, объединяющие в себе возможности рентгеноэндоскопии, эндосонографии и флюоресцентной эндоскопии. Наиболее перспективным методом выявления скрытых микроочагов рака слизистой оболочки считается бронхоскопия аутофлюоресцентная, которая основана на эффекте аутофлюоресценции и при которой регистрируется концентрация в опухоли эндогенных фотосенсибилизаторов [1, 2].

- **Рекомендуется** пациентам с подозрением на РЛ проведение трансторакальной биопсии под рентгенологическим или ультразвуковым контролем периферического образования в легком, если совокупность результатов перечисленных выше методов диагностики не позволяет верифицировать процесс, а вероятность злокачественной опухоли остается высокой. В случае неэффективности трансторакальной биопсии может быть использована торакоскопия для верификации диагноза [8, 9].

УУР С (УДД 5).

- Проведение трансбронхиальной или трансэзофагеальной пункции (EBUS/EUS), медиастиноскопии, торакоскопии [8, 9] **рекомендуется** пациентам при подозрении на метастатическое поражение ЛУ средостения (N2–3) для оценки распространенности процесса.

УУР С (УДД 5).

Комментарии: после интраоперационной торакоскопической ревизии и срочного патологоанатомического исследования биопсийного (операционного) материала в зависимости от клинической ситуации операцию завершают удалением адекватного объема легочной ткани, а при злокачественном процессе дополняют ее медиастинальной лимфаденэктомией.

Диагностическую видеоторакоскопию проводят:

- при отсутствии результатов бронхологического и/или других исследований для получения морфологического материала из ЛУ средостения или первичной опухоли у неоперабельных пациентов;
- с целью дифференциальной диагностики медиастинальной формы РЛ и опухоли переднего средостения (в случае неинформативности трансторакальной биопсии);
- при экссудативном плеврите неясной этиологии;
- с целью стадирования РЛ;
- при метастазах опухоли в легком и по плевре (при невозможности применения малоинвазивных методов диагностики).
- Всем пациентам с подозрением на РЛ **рекомендуется** УЗИ или КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием для уточнения распространенности заболевания [8, 9].
УУР С (УДД 5).
- Всем пациентам с подозрением на РЛ **рекомендуется** УЗИ шейно-надключичных зон для уточнения распространенности заболевания [8, 9].
УУР С (УДД 5).
- Всем пациентам с установленным диагнозом РЛ **рекомендуется** выполнение ОСТ для уточнения распространенности заболевания и для контроля эффективности лечения при невозможности проведения ПЭТ/КТ с [¹⁸F]ФДГ всего тела [8, 9].
УУР С (УДД 5).
- **Рекомендуется** выполнение электрокардиографии всем пациентам с подозрением на РЛ для выявления сопутствующей патологии [8, 9].
УУР С (УДД 5).
- **Рекомендуется** при подготовке пациента к хирургическому, лучевому и химиотерапевтическому лечению с целью оценки функционального статуса по показаниям проводить дополнительное обследование: эхокардиографию, холтеровское мониторирование электрокардиограммы, исследование функции внешнего дыхания, скинтиграфию легких, ультразвуковую доплерографию сосудов шеи и нижних конечностей, эзофагогастродуоденоскопию, консультации кардиолога, эндокринолога, невролога и т.п. [8, 9].
УУР С (УДД 5).

2.5. Иные диагностические исследования

- **Рекомендуется** для уточнения морфологической формы РЛ (аденокарцинома или плоскоклеточный рак) проведение патологоанатомического исследования биопсийного (операционного) материала с применением иммуногистохимических методов или иммуноцитохимического исследования с моноклональными антителами [8, 9, 42].
УУР С (УДД 5).

- **Рекомендуется** при проведении патологоанатомического исследования биопсийного (операционного) материала тканей удаленного опухолевого препарата отражать в заключении следующие параметры для верификации диагноза:

- 1) состояние краев резекции;
- 2) гистологическое строение опухоли;
- 3) pT;

- 4) pN (с указанием локализации, общего числа исследованных и пораженных ЛУ) [43, 44].

УУР С (УДД 5).

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

3.1. Лечение пациентов с НМРЛ

Один из основных методов лечения РЛ – хирургический. Объем операции определяется распространенностью опухолевого процесса, гистологической формой опухоли и функциональным состоянием пациента.

При карциноидных опухолях хирургический метод является основным. Карциноидные опухоли, особенно их типичные формы, характеризуются менее агрессивным местным инфильтративным ростом и отдаленным метастазированием, чем другие (чаще встречающиеся) формы НМРЛ – плоскоклеточный и железистый рак. Карциноиды развиваются чаще в крупных бронхах 1, 2 и 3-го порядка и характеризуются преимущественно экзофитным, внутрипросветным ростом, без распространения опухоли по стенке бронха, что чаще позволяет выполнить органосохраняющую радикальную операцию в объеме лоб-, билобэктомии с использованием резекции и реконструкции бронхов и трахеи или изолированную радикальную резекцию бронхов, трахеи и ее бифуркации с сохранением функции всего легкого. Эндоскопическое, эндобронхиальное удаление карциноидных опухолей может быть проведено у пациентов без прорастания опухолью всей стенки бронха, у которых по тем или иным причинам нельзя провести радикальную резекцию легкого и бронха открытым способом или через торакоскопический доступ. При обследовании до операции всегда сложно установить истинную глубину поражения опухолью стенки бронха [45].

3.1.1. Принципы лечения пациентов с 0–IIIА стадиями заболевания

Пациенты 0–IIIА стадиями НМРЛ считаются операбельными с учетом функциональных показателей [1, 2].

• Пациентам с 0–IIIА стадиями НМРЛ **рекомендуется** хирургическое лечение с целью повышения выживаемости данных пациентов при условии соблюдения требований к радикальной операции [8, 9].

УУР С (УДД 5).

Комментарий: стандартный объем операции включает анатомическую резекцию легкого (лоб- и билобэктомию) с ipsilaterальной медиастиальной лимфодиссекцией.

Торакоскопические операции при клинической форме РЛ I стадии могут быть рекомендованы как стандартный вариант хирургического лечения наряду с обычными открытыми вмешательствами [46, 47].

• **Не рекомендуются** адъювантная химиотерапия (ХТ) и ЛТ пациентам с I стадией заболевания (кроме IV стадии высокого риска) [8].

УУР С (УДД 5).

• Пациентам с I стадией НМРЛ при функциональной неоперабельности, высоком риске хирургических осложнений или отказе пациента от хирургического лечения **рекомендуется** радикальная ЛТ с целью повышения выживаемости данных пациентов [8, 9, 48].

УУР С (УДД 4).

• Пациентам группы высокого риска с IV стадией при размере опухоли более 4 см **рекомендуется** адъювантная ХТ с целью повышения выживаемости данных пациентов [49].

УУР А (УДД 1).

• Пациентам со II стадией НМРЛ в случае невозможности проведения хирургического лечения **рекомендуются** ХТ, или ЛТ, или ХТ с целью повышения выживаемости данных пациентов [8, 9, 48].

УУР С (УДД 5).

• Пациентам со II стадией НМРЛ **рекомендуется** проведение адъювантной лекарственной противоопухолевой терапии в целях повышения показателей выживаемости (табл. 2). Предоперационное противоопухолевое лечение данной группе пациентов не рекомендуется в связи с отсутствием доказательств влияния этого лечения на их выживаемость [49–52].

УУР А (УДД 1).

• Пациентам с распространенностью заболевания с T1–2N0 в случае невозможности проведения хирургического лечения **рекомендуется** дистанционная лучевая стереотаксическая гипофракционная терапия (высокодозированное облучение) с использованием крупных доз за фракцию (разовая очаговая доза – РОД 10–18 Гр, суммарная очаговая доза – СОД 50–54 Гр) с целью повышения выживаемости данных пациентов [9].

УУР С (УДД 5).

Комментарий: лечение проводится с использованием методов контроля дыхания.

• ЛТ **рекомендуется** пациентам с НМРЛ при нерадикальной операции (R+), так как уменьшает риск рецидива у данных пациентов [8].

УУР С (УДД 5).

• При исходно нерезектабельной опухоли у пациентов в удовлетворительном общем состоянии (0–1 балл по шкале ECOG, см. Приложение Г3) при IIIА стадии заболевания

Таблица 2. Рекомендуемые схемы комбинированной лекарственной терапии при проведении неоадъювантной ХТ НМРЛ
Table 2. The recommended combination drug therapy regimens during neoadjuvant chemotherapy for non-small cell lung cancer (CT for NSCLC)

Препарат	Схема лечения	УУР	УДД
Гемцитабин** + цисплатин**	1250 мг/м ² в/в в 1 и 8-й дни цикла 80 мг/м ² в/в в 1-й день цикла Цикл – 21 день; до 4 циклов [53–55]	A	1
Винорелбин** + цисплатин**	30 мг/м ² в/в (максимум 60 мг/м ² внутрь) в 1 и 8-й дни цикла 80 мг/м ² в/в в 1-й день цикла Цикл – 21 день; до 4 циклов [51, 55]	A	1
*Паклитаксел** + карбоплатин** AUC-5	175 мг/м ² в/в в 1-й день цикла В/в в 1-й день цикла Цикл – 21 день; до 4 циклов [55, 56]	A	1
Доцетаксел** + карбоплатин** AUC-6	75 мг/м ² в/в в 1-й день цикла В/в в 1-й день цикла Цикл – 21 день; до 4 циклов [55, 57]	A	1
Доцетаксел** + цисплатин**	75 мг/м ² в/в в 1-й день цикла 75 мг/м ² в/в в 1-й день цикла Цикл – 21 день; до 4 циклов [57]	A	2

Здесь и далее в табл. 3–5, 7: фактическая доза карбоплатина** рассчитывается индивидуально, исходя из показателя креатинина в анализе крови пациента накануне проведения лечения.

Примечание. AUC – площадь под фармакологической кривой «концентрация–время».

на I этапе **рекомендуется** одновременная химиолучевая терапия (ХЛТ); у пациентов с оценкой 2 балла по шкале оценки общего состояния пациента Восточной объединенной онкологической группы ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) предпочтительнее последовательное использование 2 методов в целях повышения выживаемости данных пациентов [58]. Рекомендуемые подходы к проведению ХЛТ и ведению пациентов после завершения ХЛТ описаны в разделе 3.1.2.

УУР А (УДД 1).

- Пациенты с IIIA стадией считаются потенциально операбельными, им **рекомендуется** комбинированное лечение с применением ХТ (хирургическое вмешательство + адъювантная ХТ) с целью повышения выживаемости данных пациентов [59].

УУР С (УДД 5).

- Неoadъювантная ХТ (2–4 курса) **рекомендуется** операбельным пациентам с IIIA стадией со статусом ЛУ N2, доказанной по данным патологоанатомического исследования биопсийного (операционного) материала или ПЭТ/КТ, в качестве этапа комбинированного лечения [38].

УУР А (УДД 2).

Комментарий: операцию рекомендуется выполнять через 3–8 нед с момента последнего введения химиопрепаратов.

- **Рекомендуются** в рамках проведения неoadъювантной ХТ, в зависимости от конкретной клинической ситуации, схемы комбинированной лекарственной терапии (см. табл. 2).

- Адъювантная ХТ **рекомендуется** пациентам во всех случаях N+ при отсутствии противопоказаний с целью повышения выживаемости данных пациентов [59].

УУР С (УДД 5).

- Проведение ЛТ совместно с ХТ в послеоперационном периоде возможно у пациентов с рN2. **Рекомендуется** облучение ЛУ средостения с СОД 50–54 Гр после R0-резекции и СОД 54–60 Гр при R1-резекции или при прорастании в капсулу ЛУ с целью повышения выживаемости данных пациентов [9].

УУР С (УДД 5).

- Послеоперационная ЛТ не является стандартным подходом к лечению пациентов, она **рекомендуется** при резекции R+ и в индивидуальных случаях – при высоком риске локального рецидива (IVC). Следует учитывать ослабленное состояние пациентов после операции [52, 60].

УУР А (УДД 2).

- Пациентам с IВ–IIIA стадией при выявлении активирующих мутаций гена *EGFR* (19 и 21-й экзоны) **рекомендуется** адъювантная таргетная терапия ингибиторами тиро-

зинкиназы (ИТК) *EGFR* 3-го поколения – осимертинибом с целью улучшения безрецидивной выживаемости у данных пациентов [61].

УУР А (УДД 2).

Комментарий: при выявлении активирующих мутаций гена *EGFR* (19 и 21-й экзоны) адъювантная терапия осимертинибом** позволяет увеличить безрецидивную выживаемость независимо от того, была ли проведена адъювантная ХТ до назначения осимертиниба**, и может быть назначена как после операции, так и после проведения адъювантной ХТ [61].

- **Рекомендуются** в рамках проведения адъювантной ХТ в зависимости от конкретной клинической ситуации схемы комбинированной лекарственной терапии (табл. 3).

3.1.2. Принципы лечения пациентов с IIВ–IIС стадией заболевания

- Пациентам с IIВ–IIС стадией НМРЛ на I этапе **рекомендуется** одновременная ХЛТ для достижения ремиссии [58, 64].

УУР А (УДД 2).

Комментарий: планируемая СОД должна составлять не менее 60 Гр. Одновременная ХЛТ дает лучшие результаты по сравнению с последовательной у пациентов с НМРЛ IIВ стадии, однако она более токсична и рекомендуется только пациентам в удовлетворительном общем состоянии (0–1 балл по шкале ECOG) [65]. При состоянии, оцениваемом в 2 балла по шкале ECOG, рекомендуется последовательное применение ХТ и ЛТ. Порядок методов лечения определяется индивидуально на основании клинических показаний и противопоказаний.

Дистанционная ЛТ

Первичная опухоль, пораженные ЛУ

Конформная ЛТ: РОД 2 Гр, СОД 60–66 Гр (КТ, ПЭТ)

Регионарные ЛУ

Конформная ЛТ: РОД 2 Гр, СОД 40–45 Гр (КТ, ПЭТ)

Индукционная ХТ не позволяет достичь преимуществ по эффективности стандартной ХЛТ [66].

Консолидирующая ХТ после ХЛТ также не показала улучшения выживаемости без прогрессирования [67].

- **Рекомендуются** режимы ХТ для лечения IIIA, IIВ стадий НМРЛ в комбинации с ЛТ для достижения ремиссии (табл. 4).

- После завершения ХЛТ пациентам, не имеющим признаков прогрессирования болезни (контрольное КТ целесообразно проводить непосредственно после окончания ХЛТ), **рекомендуется** поддерживающая ИТ дурвалумабом [73]. Препарат назначается в дозе 10 мг/кг в виде 60-минутной внутривенной инфузии каждые 2 нед в те-

Препарат	Схема лечения	УУР	УДД
Винорелбин** + цисплатин**	25–30 мг/м ² в 1 и 8-й дни цикла 75–80 мг/м ² в/в в 1-й день цикла Цикл – 21 день; до 4 циклов [9]	С	5
*Этопозид** + цисплатин**	100 мг/м ² в/в в 1, 2 и 3-й дни цикла 100 мг/м ² в/в в 1-й день цикла Цикл – 28 дней; до 4 циклов [51, 62]	А	2
*Паклитаксел** + карбоплатин** АUC-6	200 мг/м ² в/в в 1-й день цикла В/в в 1-й день цикла Цикл – 21 день; до 4 циклов [53, 56]	А	2
Гемцитабин** + карбоплатин АUC-5	1000 мг/м ² в/в в 1 и 8-й дни цикла В/в в 1-й день цикла Цикл – 21 день; до 4 циклов [53]	С	4
Пеметрексед** + цисплатин** с премедикацией фолиевой кислотой** и цианокобаламином** для уменьшения токсичности	500 мг/м ² в/в в 1-й день цикла 75 мг/м ² в/в в 1-й день цикла, до 4 циклов. Фолиевая кислота** – внутрь по 350–1000 мкг (в среднем 400 мг) как минимум за 5 дней до начала лечения пеметрекседом**. Цианокобаламин** (витамин В ₁₂) – в дозе 1000 мкг внутримышечно в период за 7 дней до начала лечебного цикла (только неплоскоклеточный НМРЛ) [63] Цикл – 21 день	А	2
Осимертиниб**	80 мг внутрь ежедневно при наличии активирующих мутаций в гене <i>EGFR</i> до 3 лет или развития непереносимой токсичности [61]	А	2

ние не менее 12 мес, или до прогрессирования, или до развития непереносимой токсичности [8, 73].

УУР А (УДД 2).

- При противопоказаниях к химиолучевому лечению **рекомендуется** проводить системную ХТ (см. раздел 3.1.3.1) с целью повышения выживаемости данных пациентов [8, 9]. УУР С (УДД 5).

3.1.3. Принципы лечения пациентов с IV стадией заболевания

- **Рекомендуется** проводить противоопухолевую лекарственную терапию. Лечение пациентов с IV стадией НМРЛ следует расценивать как паллиативное, направленное на увеличение продолжительности жизни, улучшение ее качества и эффективный контроль за симптомами болезни. Раннее начало противоопухолевой терапии, поддерживающей и сопроводительной симптоматической терапии увеличивает продолжительность жизни [8, 9]. УУР С (УДД 5).
- Пациентам с IV стадией **рекомендуется** назначать лечение с учетом предиктивных и прогностических факторов (табл. 5) [74, 75]. УУР С (УДД 5).
- При выявлении активирующих мутаций гена *EGFR* (18–21-й экзоны) или транслокаций *ALK*, *ROS1*, мутации *BRAF* **рекомендуется** назначение таргетной терапии [74–82] (см. раздел 3.1.3.4). УУР С (УДД 5).
- При отсутствии драйверных молекулярно-генетических нарушений **рекомендуется** ХТ, химиоиммунотерапия или

ИТ в зависимости от ряда клинических и лабораторных параметров, в некоторых случаях – с учетом уровня экспрессии PD-L1 опухолевыми клетками (см. раздел 3.1.3.1) [9].

УУР С (УДД 5).

- Лечение пациентов без драйверных молекулярно-генетических нарушений в генах *EGFR*, *ALK*, *ROS1* и *BRAF* при наличии драйверных молекулярно-генетических нарушений в генах *MET*, *ERBB2*, *RET* или при высокой мутационной нагрузке **рекомендуется** проводить в рамках клинических исследований соответствующей таргетной терапии или ИТ [83–90].

УУР С (УДД 5).

3.1.3.1. ХТ 1-й линии

Рекомендации по применению активных режимов 1-й линии комбинированной платиносодержащей ХТ для лечения пациентов с IV стадией НМРЛ (см. табл. 5) представлены ниже.

- Всем пациентам с IV стадией НМРЛ без активирующих мутаций в состоянии, оцениваемом в 0–2 балла по шкале ECOG (см. Приложение Г3), при отсутствии противопоказаний **рекомендуется** проведение комбинированной платиносодержащей ХТ (режимы представлены в табл. 5) [100–102].

УУР А (УДД 1).

Комментарии: *рекомендуется 4 курса ХТ при контроле роста опухоли (стабилизации, полном или частичном регрессе); число курсов может быть увеличено до 6 при нарастающем объективном эффекте и удовлетворительной переносимости [103]. При неплоскоклеточном РЛ при отсутствии признаков прогрессирования заболевания после*

Таблица 4. Рекомендуемые режимы ХТ для лечения IIIA и IIIB стадий НМРЛ в комбинации с ЛТ
Table 4. The recommended CT regimens in combination with radiation therapy (RT) for stage IIIA and IIIB NSCLC

Препарат	Схема лечения	УУР	УДД
*Паклитаксел** + карбоплатин** AUC-5	200 мг/м ² в/в в 1-й день курса В/в капельно в 1-й день курса 3–4 курса; интервал – 3 нед [68]	В	2
Пеметрексед** + цисплатин** или карбоплатин** AUC-5	500 мг/м ² в/в капельно в 1-й день курса 75 мг/м ² в/в капельно в 1-й день каждые 3 нед 3 курса одновременно с ЛТ (при неплоскоклеточном НМРЛ) [69, 70]	В	2
Этопозид** + цисплатин**	50 мг/м ² в/в в 1–5 и 29–33-й дни 50 мг/м ² в 1, 8, 29, 36-й дни одновременно с ЛТ [64, 71]	В	2
*Паклитаксел** + карбоплатин** AUC-2 + 2 курса консолидирующей ХТ	50 мг/м ² в/в в 1, 8, 15-й дни В/в капельно в 1, 8, 15-й дни одновременно с ЛТ (*паклитаксел** 200 мг/м ² в/в в 1-й день + карбоплатин** AUC-6 в/в капельно в 1-й день, интервал 3 нед) [72]	В	2

Таблица 5. Активные режимы 1-й линии комбинированной платиносодержащей ХТ НМРЛ IV стадии
Table 5. The active regimens for first-line platinum-based combined CT in patients with stage IV NSCLC

Препарат	Схема лечения	Источник
Этопозид** + цисплатин**	100 мг/м ² в/в в 1, 2, 3-й дни 100 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 нед	[91]
Этопозид** + карбоплатин** AUC-5	100 мг/м ² в/в в 1–3-й дни В/в в 1-й день каждые 3 нед	[92, 93]
Винорелбин** + цисплатин**	25–30 мг/м ² в/в (или 60 мг/м ² внутрь) в 1 и 8-й дни 75–80 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 нед	[57, 94]
*Паклитаксел** + карбоплатин** AUC-5–6 ± бевацизумаб**	175–200 мг/м ² в 1-й день В/в в 1-й день каждые 3 нед 15 мг/кг 1 раз в 3 нед до прогрессирования (только при аденокарциноме)	[77]
Гемцитабин** + цисплатин**	1000–1250 мг/м ² в 1 и 8-й дни 80 мг/м ² в 1-й день каждые 3 нед	[94, 95]
Гемцитабин** + карбоплатин** AUC-5	1000 мг/м ² в 1 и 8-й дни В/в в 1-й день каждые 3 нед	[96]
Пеметрексед** + цисплатин** (или карбоплатин** AUC-5) с премедикацией фолатом и цианокобаламином** для уменьшения токсичности ± бевацизумаб**	500 мг/м ² в 1-й день 75 мг/м ² в 1-й день каждые 3 нед. Фолиевая кислота** – по 350–1000 мкг, в среднем 400 мг как минимум за 5 дней до начала лечения пеметрекседом и цианокобаламином** (витамин В ₁₂) в дозе 1000 мкг внутримышечно в период за 7 дней до начала лечебного цикла) 7,5 мг/кг 1 раз в 3 нед до прогрессирования (только при аденокарциноме)	[97, 98]
Примечание. Комбинация пеметрекседа** с цисплатином** у пациентов с неплоскоклеточным НМРЛ в метаанализе показала преимущество по сравнению с комбинацией с гемцитабином** [99].		

4–6 курсов лечения возможна поддерживающая терапия пеметрекседом**, или бевацизумабом**, или их комбинацией, если эти препараты входили в схему 1-й линии лечения. Рекомендуется для контроля эффективности лечения проводить обследование с использованием методов объективной визуализации (КТ, рентгенографии, МРТ, ПЭТ/КТ, сцинтиграфии костей скелета) до начала лечения, после каждых 2 курсов ХТ в сроки около 2 нед от 1-го дня четного курса и далее 1 раз в 6–12 нед с учетом клинических показаний. Представляется целесообразным применять тот же метод оценки, что и до начала лечения.

- Рекомендуется рассмотреть возможность проведения монокимиотерапии для лечения пациентов старше 65 лет или

пациентов, состояние которых оценивается в 2 балла по шкале ECOG (см. Приложение ГЗ); в качестве минимального варианта лечения рассматривается терапия:

- 1) #этопозидом** [104];
УУР С (УДД 5);
- 2) винорелбином** (прием внутрь или внутривенное введение), пеметрекседом** (при неплоскоклеточном НМРЛ), таксанами, гемцитабином** (табл. 6), или монокимиотерапия пембролизумабом** при уровне экспрессии PD-L1>50% [76], а также при PD-L1>1%, если ХТ непереносима, или комбинация этих препаратов с препаратами платины (предпочтительно с карбоплатином**) [105–107].
УУР А (УДД 2).

Таблица 6. Монокимиотерапия при НМРЛ
Table 6. Monochemotherapy for NSCLC

Препарат	Схема лечения	Источник
Винорелбин**	25–30 мг/м ² в/в (или 60 мг/м ² внутрь) 1, 8, 15-й дни каждые 4 нед	–
Гемцитабин**	1000–1250 мг/м ² в 1 и 8-й дни каждые 3 нед	[54, 108]
Доцетаксел**	75 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 нед	[109, 110]
Пеметрексед** с фолиевой кислотой** и цианокобаламином** для уменьшения токсичности	500 мг/м ² в 1-й день каждые 3 нед. Фолиевая кислота** – по 350–1000 мкг, в среднем 400 мг как минимум за 5 дней до начала лечения пеметрекседом. Цианокобаламин** (витамин В ₁₂) – в дозе 1000 мкг внутримышечно в период за 7 дней до начала лечебного цикла (при неплоскоклеточном НМРЛ)	[111]

Таблица 7. Иммуно- и иммунохимиотерапия в 1-й линии лечения НМРЛ
Table 7. Immunotherapy and immunochemotherapy as first-line treatment for NSCLC

Препарат	Схема лечения	Источник
Пембролизумаб**	200 мг в/в в виде 30-минутной инфузии каждые 3 нед для пациентов с НМРЛ без активирующих мутаций с экспрессией PD-L1 в ≥50% опухолевых клеток Длительно (до 2 лет)	[115]
Пембролизумаб**	200 мг в/в в виде 30-минутной инфузии каждые 3 нед для пациентов с НМРЛ без активирующих мутаций с экспрессией PD-L1 в ≥1% опухолевых клеток Длительно (до 2 лет)	[116]
Атезолизумаб** ¹	1200 мг в/в каждые 3 нед 840 мг в/в каждые 2 нед 1680 мг в/в каждые 4 нед Для пациентов с гиперэкспрессией PD-L1 (ТС3 или IC3)	[117, 118–120]
Пембролизумаб** + пеметрексед** + цисплатин** (карбоплатин** АUC-5)	200 мг 500 мг/м ² 75 мг/м ² В/в капельно 1 раз в 3 нед, 4 курса; в дальнейшем – поддерживающая терапия пембролизумабом** и пеметрекседом** до прогрессирования или развития непереносимой токсичности (пембролизумабом** – до 2 лет) Только при неплоскоклеточном НМРЛ без активирующих мутаций	[121]
Пембролизумаб** + паклитаксел** + карбоплатин** АUC-6	200 мг 200 мг/м ² в 1-й день В 1-й день каждые 3 нед, 4 курса; в дальнейшем – поддерживающая терапия пембролизумабом** до прогрессирования или развития непереносимой токсичности (до 2 лет) При плоскоклеточном НМРЛ	[122]
Атезолизумаб** + паклитаксел** + карбоплатин** АUC-6 + бевацизумаб**	1200 мг 200 мг/м ² (175 мг/м ² для пациентов-азиатов) 15 мг/кг в/в капельно в 1-й день каждые 3 нед, 4 курса В дальнейшем – поддерживающая терапия атезолизумабом** и бевацизумабом** до прогрессирования или развития непереносимой токсичности (только при неплоскоклеточном НМРЛ). При клинической необходимости перед началом терапии атезолизумабом** пациенты с геномной опухолевой мутацией EGFR или ALK должны получить таргетную терапию	[96]
#Ниволумаб** + ипилиумаб**	3 мг/кг или 240 мг 1 раз в 2 нед 1 мг/кг 1 раз в 6 нед Продолжительность двойной ИТ – до прогрессирования или непереносимой токсичности, максимально до 2 лет	[123]
Ниволумаб** + ипилиумаб** + ХТ	360 мг 1 раз в 3 нед 1 мг/кг 1 раз в 6 нед 1 раз в 3 нед 2 цикла При плоскоклеточном НМРЛ – #паклитаксел** 200 мг/м ² + карбоплатин** АUC-6 в/в капельно 1 раз в 3 нед; при неплоскоклеточном НМРЛ – пеметрексед** 500 мг/м ² + цисплатин** 75 мг/м ² (карбоплатин** АUC-5 или 6) в/в капельно 1 раз в 3 нед Продолжительность двойной ИТ – до прогрессирования или непереносимой токсичности, максимально до 2 лет	[124]

¹Официальная инструкция по применению препарата. Режим доступа: [https://back-grls.pharm-portal.ru/storage/instructions/%D0%9B%D0%9F004652/Instr1mg_0001458248_0000609663/%D0%9B%D0%9F-004652\[2020\]_1.pdf](https://back-grls.pharm-portal.ru/storage/instructions/%D0%9B%D0%9F004652/Instr1mg_0001458248_0000609663/%D0%9B%D0%9F-004652[2020]_1.pdf).

- **Рекомендуется** в случае метастатического поражения костей (литического и смешанного характера) назначать бисфосфонаты или деносумаб** (оптимально) в целях уменьшения болевого синдрома у пациентов [107, 112, 113].
УУР В (УДД 3).
- **Рекомендуется** при угрозе перелома либо с обезболивающей целью паллиативная ЛТ на область симптомного метастатического поражения костей [114].
УУР А (УДД 2).

3.1.3.2. Иммуноterapia

Новым направлением в лекарственном лечении пациентов с диссеминированным НМРЛ стала ИТ, в частности терапия ингибиторами контрольных точек иммунного надзора.

Рекомендации по применению режимов дозирования лекарственных препаратов, назначаемых в рамках ИТ и ХТ, для лечения пациентов с НМРЛ (табл. 7) представлены ниже.

- Пациентам в качестве ИТ 1-й линии при отсутствии мутаций в генах *EGFR* или транслокации *ALK/ROS1* при распространенном НМРЛ с экспрессией PD-L1 в $\geq 50\%$ опухолевых клетках **рекомендуется** пембролизумаб** [116, 125].
УУР А (УДД 2).

Комментарий: пембролизумаб** назначается в дозе 200 мг внутривенно (в/в), введение 30 мин каждые 3 нед или #пембролизумаб** 400 мг каждые 6 нед, вводимые в/в в виде 30-минутной инфузии [116, 125].

- При непереносимости платиносодержащей ХТ в качестве ИТ 1-й линии при распространенном НМРЛ с экспрессией PD-L1 в $\geq 10\%$ опухолевых клеток при отсутствии мутаций в генах *EGFR* или транслокации *ALK/ROS1* **рекомендуется**:
 - #пембролизумаб** в дозе 200 мг в/в, введение 30 мин каждые 3 нед [116];
УУР А (УДД 2); или
 - #пембролизумаб** 400 мг каждые 6 нед, вводимые в/в в виде 30-минутной инфузии [125].
УУР С (УДД 4).

- **Рекомендуется** назначение атезолизумаба** в качестве ИТ 1-й линии у пациентов с гиперэкспрессией PD-L1 ($\geq 50\%$ опухолевых клеток или $\geq 10\%$ иммунных клеток) с отсутствием мутаций в генах *EGFR* или транслокации *ALK/ROS1* при распространенном НМРЛ [118, 119].
УУР А (УДД 2).

Комментарий: атезолизумаб** назначается в одной из следующих доз¹ [117–120]:

- 1200 мг в/в каждые 3 нед;
- 840 мг в/в каждые 2 нед;
- 1680 мг в/в каждые 4 нед.
- **Рекомендуется** комбинация ИТ с ХТ пациентам с распространенным неплоскоклеточным НМРЛ с любым (или неизвестным) статусом PD-L1 в одном из двух режимов:
 - пембролизумаб** 200 мг + пеметрексед** 500 мг/м² + цисплатин** 75 мг/м² (при непереносимости цисплатина** – карбоплатин** AUC-5, фактическая доза которого рассчитывается индивидуально, исходя из показателя креатинина в анализе крови пациента накануне проведения лечения): в/в капельно 1 раз в 3 нед, 4 курса; в дальнейшем – поддерживающая терапия пембролизумабом** и пеметрекседом** до прогрессирования или развития непереносимой токсичности (только при неплоскоклеточном НМРЛ без активирующих мутаций) [126];
 - атезолизумаб** 1200 мг + #паклитаксел** 200 мг/м² (для пациентов монголоидной расы – 175 мг/м²) + карбоплатин** AUC-6 + бевацизумаб** 15 мг/кг в/в капельно в 1-й день каждые 3 нед, 4 курса; в дальнейшем – поддерживающая терапия атезолизумабом** и бевацизумабом** в прежних дозах до прогрессирования или развития непереносимой токсичности (только при неплоскоклеточном НМРЛ). Перед началом применения данной комбинации пациенты с установленной геномной мутацией *EGFR* или *ALK* должны получить таргетную терапию [127].
УУР В (УДД 2).

- Пациентам с распространенным плоскоклеточным РЛ с любым (или неизвестным) статусом PD-L1 может быть **рекомендована** комбинация ИТ с ХТ в следующем режиме: пембролизумаб** 200 мг + #паклитаксел** 200 мг/м² в 1-й день + карбоплатин** AUC-6 (расчет точной дозы см. выше) в 1-й день каждые 3 нед, 4 курса; в дальнейшем – поддерживающая терапия пембролизумабом** до прогрессирования или развития непереносимой токсичности [122].
УУР А (УДД 2).

Комментарий: повторное назначение препаратов этого класса возможно во 2 и 3-й линиях, если 1-я линия ИТ была завершена без признаков прогрессирования опухоли и/или без явлений непереносимой токсичности. Лечение проводится непрерывно до прогрессирования или развития непереносимой токсичности.

- **Рекомендуется** двойная ИТ (#ниволумаб** + #ипилиму-маб**) у пациентов с плоскоклеточным и неплоскоклеточным НМРЛ с любым (или неизвестным) статусом PD-L1 (#ниволумаб** 3 мг/кг капельно 1 раз в 2 нед + #ипилиму-маб** 1 мг/кг в/в капельно 1 раз в 6 нед до прогрессирования или развития непереносимой токсичности, максимально до 2 лет) и/или двойная ИТ (ниволумаб** + ипилимумаб**) в сочетании с двумя циклами ХТ пациентам с плоскоклеточным и неплоскоклеточным НМРЛ с любым (или неизвестным) статусом PD-L1 [123].
УУР А (УДД 2).

- **Рекомендуется** двойная ИТ – ниволумаб** (360 мг в/в капельно 1 раз в 3 нед) + ипилимумаб** (1 мг/кг в/в капельно 1 раз в 6 нед) в сочетании с 2 циклами двухкомпонентной ХТ на основе препаратов платины (при плоскоклеточном НМРЛ – #паклитаксел** 200 мг/м² + карбоплатин** AUC-6 в/в капельно 1 раз в 3 нед, всего 2 цикла; для неплоскоклеточного НМРЛ – пеметрексед** 500 мг/м² + цисплатин** 75 мг/м² [или карбоплатин** AUC-5 или -6] в/в капельно 1 раз в 3 нед, всего 2 цикла) до прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности, максимально до 2 лет [124].
УУР А (УДД 2).

3.1.3.3. Лекарственная терапия 2-й линии

ХТ 2-й линии может уменьшать выраженность симптомов РЛ и увеличивать продолжительность жизни отдельных пациентов. Вторая линия ХТ применяется только при прогрессировании опухолевого процесса у пациентов. При выборе варианта лечения следует учитывать возможное влияние на качество жизни пациента с учетом сопутствующих заболеваний [128].

- После 1-й линии ХТ **рекомендуется** ИТ моноклональными антителами к PD-L1, если они не назначались в 1-й линии: ниволумабом** [129, 130], или атезолизумабом** [131] (независимо от уровня PD-L1), или пембролизумабом** при экспрессии PD-L1 в $\geq 10\%$ опухолевых клеток [132]. Эффективность данных моноклональных антител возрастает (по сравнению с ХТ) с увеличением уровня экспрессии [133].
УУР А (УДД 2).

- **Рекомендуется** ниволумаб** пациентам с плоскоклеточным и неплоскоклеточным НМРЛ независимо от уровня экспрессии PD-L1 (в том числе и с неизвестным статусом PD-L1) в виде 60- или 30-минутной инфузии в одном из трех дозовых режимов [129, 130, 134, 135]:

- 3 мг/кг каждые 2 нед;
- 240 мг каждые 2 нед;
- 480 мг каждые 4 нед.

УУР А (УДД 2).

Комментарий: можно менять режим дозирования и интервал введения ниволумаба** с 3 мг/кг или 240 мг 1 раз в 2 нед на 480 мг 1 раз в 4 нед и наоборот следующим образом:

- если пациент получал ниволумаб** в дозе 3 мг/кг или 240 мг 1 раз в 2 нед, то первую дозу 480 мг нужно вводить через 2 нед и далее продолжить лечение в дозе 480 мг 1 раз в 4 нед;
- если пациент получал ниволумаб** в дозе 480 мг 1 раз в 4 нед, то первую дозу 3 мг/кг или 240 мг нужно вводить

через 4 нед и далее продолжить лечение в дозе 3 мг/кг или 240 мг 1 раз в 2 нед.

• **Рекомендуется** у пациентов с плоскоклеточным и неплококлеточным НМРЛ с экспрессией PD-L1 в $\geq 1\%$ опухолевых клеток:

- пембролизумаб** в дозе 200 мг каждые 3 нед, вводимые в/в в виде 30-минутной инфузии [115, 132];

УУР А (УДД 2); или

- #пембролизумаб** в дозе 400 мг каждые 6 нед, вводимые в/в в виде 30-минутной инфузии [125].

УУР С (УДД 4).

• Атезолизумаб** **рекомендуется** для лечения пациентов с плоскоклеточным и неплококлеточным НМРЛ независимо от уровня экспрессии PD-L1 в одном из трех дозовых режимов:

- 1200 мг в/в каждые 3 нед;
- 840 мг в/в каждые 2 нед;
- 1680 мг в/в каждые 4 нед [117, 120, 131].

УУР В (УДД 2).

Комментарий: при отсутствии прямых сравнительных исследований по данным показателям режимы лечения считаются клинически равноэффективными.

• В лечении пациентов с аденокарциномой с прогрессированием в течение 6 мес от начала ХТ 1-й линии **рекомендуется** назначение предпочтительно доцетаксела** (если он не применялся ранее) в комбинации с нинтеданибом** в следующем режиме: доцетаксел** 75 мг/м² в 1-й день + нинтеданиб** по 200 мг 2 раза в сутки во 2–21-й дни; цикл – 21 день [136].

УУР А (УДД 2).

Комментарий: в отдельных случаях после отмены доцетаксела** из-за побочных эффектов только в случае объективного ответа или стабилизации болезни возможно продолжить лечение нинтеданибом** (до прогрессирования).

• **Рекомендуется** назначение комбинаций с препаратами платины пациентам в общем удовлетворительном состоянии (0–1 балл по шкале ECOG, см. Приложение Г3) при исчерпанных возможностях таргетного лечения при известных активирующих мутациях, без активирующих мутаций и при длительном интервале без прогрессирования после 1-й платиносодержащей линии лечения [8, 9].

УУР С (УДД 5).

• **Рекомендуется** монотерапия пеметрекседом**, или доцетакселом**, или гемцитабином**, или винорелбином**, или ИТ ослабленным пациентам (в состоянии, оцениваемом в 2 балла по шкале ECOG) до клинического прогрессирования, если эти препараты не использовались в 1-й линии для достижения ремиссии и продления жизни [109, 111, 137].

УУР С (УДД 4).

• Назначение 3-й и последующих линий терапии **рекомендуется** пациентам в удовлетворительном общем состоянии (0–1 балл по шкале ECOG) при наличии не использованных ранее вместе опций терапии с принципиально другим механизмом противоопухолевого эффекта для достижения ремиссии и продления жизни [8, 9].

УУР С (УДД 5).

• У пациентов с аденокарциномой с прогрессированием на ХТ 1 и 2-й линий ИТ может быть назначен доцетаксел** (если он не применялся ранее) в комбинации с нинтеданибом** в следующем режиме: доцетаксел** 75 мг/м² в 1-й день + нинтеданиб** по 200 мг 2 раза в сутки во 2–21-й дни; цикл – 21 день [138].

УУР А (УДД 2).

• **Рекомендуется** эрлотиниб** (150 мг/сут) или афатиниб** (40 мг/сут) пациентам без активирующих мутаций в гене *EGFR*, если имеются противопоказания к ИТ и ХТ для достижения ремиссии и продления жизни [9, 139–143].

УУР А (УДД 3).

Комментарий: необходимо отметить, что клиническая эффективность этих лекарственных препаратов у данной группы пациентов ниже, чем ИТ и ХТ.

3.1.3.4. Молекулярно-направленная терапия: *EGFR+*, *ALK/ROS1+*, *BRAF+*

Рекомендации по применению таргетных лекарственных препаратов для лечения пациентов с НМРЛ (табл. 8) представлены ниже.

• Молекулярно-направленная терапия **рекомендуется** всем пациентам, имеющим в опухоли соответствующую молекулярную мишень, для ее применения с целью достижения максимальной эффективности [9].

УУР С (УДД 5).

Таблица 8. Таргетные препараты для лечения пациентов с НМРЛ Table 8. Targeted drug therapy for patients with NSCLC		
Препарат	Схема лечения	Источник
Гефитиниб**	250 мг внутрь ежедневно, длительно, при наличии активирующих мутаций в гене <i>EGFR</i> до прогрессирования или развития непереносимой токсичности	[144]
Эрлотиниб**	150 мг внутрь ежедневно, длительно, при наличии активирующих мутаций в гене <i>EGFR</i> до прогрессирования или развития непереносимой токсичности	[76]
Афатиниб**	40 мг внутрь ежедневно, длительно, при наличии активирующих мутаций в гене <i>EGFR</i> до прогрессирования или развития непереносимой токсичности	[77]
Осимертиниб**	80 мг внутрь ежедневно, длительно, при наличии активирующих мутаций в гене <i>EGFR</i> до прогрессирования или развития непереносимой токсичности	[78]
Рамуцирумаб**	10 мг/кг, в/в, каждые 2 нед в комбинации с эрлотинибом** в дозе 150 мг внутрь ежедневно при наличии активирующих мутаций <i>EGFR</i> до прогрессирования или непереносимой токсичности	[145, 146]
Бевацизумаб**	15 мг/кг, в/в, каждые 3 нед в комбинации с эрлотинибом** в дозе 150 мг внутрь ежедневно при наличии активирующих мутаций <i>EGFR</i> до прогрессирования или непереносимой токсичности	[147]
Кризотиниб**	По 250 мг 2 раза в сутки внутрь ежедневно, длительно, при транслокации <i>ALK</i> и <i>ROS1</i> до прогрессирования или развития непереносимой токсичности в 1-й линии терапии	[79]
Церитиниб**	450 мг/сут внутрь ежедневно до прогрессирования или развития непереносимой токсичности (при транслокации <i>ALK</i>) в 1-й линии терапии, после прогрессирования на фоне терапии кризотинибом** или при ее непереносимости	[80, 148]
Алектиниб**	По 600 мг 2 раза в сутки внутрь ежедневно до прогрессирования или развития непереносимой токсичности (при транслокации <i>ALK</i>) в 1-й линии терапии; при прогрессировании заболевания на фоне терапии кризотинибом или при ее непереносимости, длительно	[81]
Ингибиторы BRAF/MEK: дабрафениб** и траметиниб**	По 150 мг 2 раза в сутки внутрь и 2 мг/сут внутрь соответственно. Оба препарата принимаются ежедневно до прогрессирования или развития непереносимой токсичности (при наличии активирующей мутации BRAF V600E)	[82]

• **Рекомендуется** пациентам непрерывное проведение молекулярно-направленной (таргетной) терапии до появления клинических признаков прогрессирования процесса, однако при локальном прогрессировании (олигометастатический процесс, например, в ГМ) **рекомендуется** продолжение лечения ингибиторами протеинкиназ с одновременной ЛТ (стереотаксической или на весь объем ГМ) или хирургическое удаление солитарного очага с целью достижения максимального эффекта [8, 9].

УУР В (УДД 5).

• **Рекомендуется** регулярный контроль эффективности лечения пациентов с применением молекулярно-направленной терапии – 1 раз в 2–3 мес или по клиническим показаниям [149–151].

УУР В (УДД 2).

• Пациентам с мутациями гена *EGFR* в 19 или 21-м экзонах в качестве терапии 1-й линии **рекомендуются** ИТК *EGFR*: гефитиниб** или эрлотиниб** [151].

УУР А (УДД 1).

• Также данным пациентам **рекомендуются** афатиниб** [152] или осимертиниб** [153].

УУР А (УДД 2).

Комментарии: афатиниб** и осимертиниб являются препаратами выбора при редких мутациях в гене *EGFR*. При выявлении мутации в гене *EGFR* в 19-м (*del19*) экзоне назначение афатиниба** в 1-й линии лечения позволяет увеличить общую выживаемость в сравнении с ХТ [78].

При выявлении мутации *EGFR* (экзоны 19 и 21) назначение осимертиниба в 1-й линии лечения позволяет увеличить общую выживаемость в сравнении с гефитинибом** и эрлотинибом** [154].

При выявлении мутации *EGFR* (19, 21-й экзоны) назначение комбинированных режимов бевацизумаба**/рамупирумаба** с эрлотинибом** позволяет увеличить время до прогрессирования заболевания по сравнению с монотерапией эрлотинибом** [145, 147].

Если мутация в гене *EGFR* выявлена после начала 1-й линии противоопухолевой нетаргетной терапии, такую терапию рекомендуется завершить (при эффективности провести до 4 курсов) и перейти на ИТК *EGFR*.

• При системном прогрессировании опухолевого процесса с мутацией в гене *EGFR* на фоне 1-й линии таргетной терапии **рекомендуется** оценить возможность ребиопсии или исследования плазмы с целью уточнения механизма резистентности для определения дальнейшей тактики лечения [14, 155].

УУР С (УДД 4).

• При выявлении мутации *EGFR* T790M всем пациентам **рекомендуется** назначение осимертиниба с целью достижения максимального эффекта и увеличения продолжительности жизни [78, 153].

УУР А (УДД 2).

Комментарии: в качестве альтернативы (при невозможности своевременного назначения осимертиниба, а также при отсутствии мутации T790M) рекомендуется проведение ХТ с включением платиносодержащих дуплетов (см. 1-ю линию ХТ) или химиотерапии: атезолизумаб** (1200 мг) + #наклитаксел** (200 мг/м², для пациентов монголоидной расы – 175 мг/м²) + карбоплатин** АУС-6 (фактическая доза карбоплатина** рассчитывается индивидуально, исходя из показателя креатинина в анализе крови пациента накануне проведения лечения) + бевацизумаб** (15 мг/кг) в/в капельно в 1-й день каждые 3 нед, 4 курса; в дальнейшем – поддерживающая терапия атезолизумабом** и бевацизумабом** в прежних дозах до прогрессирования или развития непереносимой токсичности [74, 75].

У пациентов с активирующими мутациями *EGFR* назначение во 2-й линии ингибиторов контрольных точек моноклональных антител не увеличивает общую выживаемость по сравнению с доцетакселом**, однако эти данные получены при подгрупповом анализе, включавшем небольшое чис-

ло пациентов; ИТ анти-PD-1-препаратами не уступает монотерапии доцетакселом** по эффективности и имеет преимущества по переносимости в этой подгруппе. Таким образом, моноклональные антитела могут быть рекомендованы для 3 и 4-й линий терапии.

• При выявлении транслокации *ALK* в опухоли в качестве 1-й линии лечения НМРЛ **рекомендуется** один из трех препаратов: алектиниб**, или церитиниб**, или кризотиниб**.

• кризотиниб** по 250 мг 2 раза внутрь;

• алектиниб** по 600 мг 2 раза внутрь;

• церитиниб** 450 мг внутрь.

Лечение проводится до клинического прогрессирования или развития непереносимой токсичности [9, 80–82, 143, 156].

УУР А (УДД 2).

Комментарии: при выявлении транслокации *ALK* после начала 1-й линии противоопухолевой нетаргетной терапии такую терапию рекомендовано завершить (при эффективности провести до 4 курсов) и перейти на таргетную терапию. При выявлении мутации *ALK* назначение алектиниба** в 1-й линии лечения позволяет увеличить общую выживаемость в сравнении с кризотинибом** [157].

• Пациентам с транслокацией *ALK* при прогрессировании на фоне терапии кризотинибом** **рекомендуется** 2-я линия таргетной терапии церитинибом** или алектинибом [9, 80, 81].

УУР С (УДД 5).

Комментарии: в качестве альтернативы при невозможности своевременного назначения ингибиторов протеинкиназ *ALK* II поколения показана ХТ.

Если в 1-й линии лечения применялся церитиниб**, показаны ХТ или алектиниб**.

Если в 1-й линии лечения применялся алектиниб**, показаны ХТ или церитиниб**.

• **Рекомендуется** пациентам таргетная терапия кризотинибом** при выявлении транслокации в гене *ROS1* [8, 158–160].

УУР С (УДД 4).

• При прогрессировании на таргетной терапии кризотинибом** **рекомендуются** платиносодержащая ХТ [8, 9] или таргетная терапия *ROS1*-ингибиторами последующих поколений.

УУР С (УДД 5).

• При мутации *BRAF* V600E **рекомендуется** режим 1-й линии терапии – комбинация *BRAF/MEK*-ингибиторов: #добрафениба** по 150 мг 2 раза в сутки внутрь ежедневно и #траметиниба** по 2 мг/сут внутрь ежедневно до клинического прогрессирования или развития непереносимой токсичности [161, 162].

УУР В (УДД 3).

• При выявлении мутации *BRAF* V600E после начала 1-й линии ХТ целесообразно ее продолжение до 4 циклов, при прогрессировании **рекомендуется** соответствующая таргетная терапия [163, 164].

УУР С (УДД 4).

Комментарии: в отдельных случаях при невозможности определения активирующих мутаций гена *EGFR* в опухоли или в плазме как при аденокарциноме, так и плоскоклеточном РЛ может быть рекомендована молекулярно-направленная терапия эрлотинибом** [141] или #афатинибом** [9, 139–143].

При эффективности/стабилизации рекомендуется продолжение лечения до клинического прогрессирования.

3.1.3.5. Лечение при метастазировании в ГМ

Метастазирование в ГМ – частое проявление прогрессирования РЛ, в основном аденокарциномы (до 30%) [71, 103, 111, 165, 166].

• **Рекомендуется** локальное лечение пациентов при выявлении в ГМ единичных метастазов без выраженных клинических проявлений: оперативное удаление и/или стереотаксическая радиотерапия/радиохирургия [166–168].

УУР А (УДД 2).

Комментарий: добавление к локальному лечению ЛТ на весь объем ГМ улучшает интракраниальный контроль [169].

- При множественном церебральном метастатическом поражении **рекомендуется** ЛТ на весь объем ГМ [170].
УУР А (УДД 2).
 - При бессимптомном метастатическом поражении вещества ГМ у пациентов с высоким (>50%) уровнем экспрессии PD-L1 в 1-й линии терапии **рекомендуется** применение моноклонального тела пембролизумаба** для достижения ремиссии [8, 9].
УУР С (УДД 5).
 - При бессимптомном метастатическом поражении вещества ГМ у пациентов с активирующими мутациями в гене *EGFR*, транслокации в генах *ALK*, *ROS1* **рекомендуется** начинать лечение с ингибиторов протеинкиназ для увеличения выживаемости пациентов [8, 9].
УУР С (УДД 5).
- Комментарии:** в 1-й линии терапии осимертиниб**, афатиниб**, алектиниб**, церитиниб** обладают преимуществом в отношении интракраниального контроля и выживаемости без прогрессирования по сравнению с ингибиторами протеинкиназ I поколения при классических мутациях. Афатиниб** продемонстрировал эффективность в том числе при редких мутациях в гене *EGFR* с метастазами в ГМ.
- При симптомных метастазах в ГМ **рекомендуется** назначение высоких доз глюкокортикостероидов – ГКС (дексаметазона** до 16 мг/сут) для уменьшения отека вещества мозга; при неэффективности ГКС в рекомендованной дозе дальнейшее повышение дозы **не рекомендуется**; это свидетельствует о неблагоприятном прогнозе [171].
УУР С (УДД 5).

Принципы лечения олигометастатического НМРЛ

Под олигометастатической болезнью понимают выявление 1 отдаленного метастаза НМРЛ (до 3 в ГМ) в процессе обследования по поводу первичного опухолевого процесса (синхронное выявление) или при динамическом наблюдении после завершения лечения (метахронное выявление).

- При синхронном выявлении **рекомендуется** оценить возможности локального воздействия на первичную опухоль. При распространенности первичной опухоли T1–3N0–1 применяют локальные методы лечения (назначают операцию или ЛТ) в отношении как первичного очага, так и солитарных метастазов. При невозможности использования локальных методов рекомендуют лекарственную терапию, принципы которой изложены выше. При выявлении метастазов в ЛУ средостения (N2+) и их морфологическом подтверждении одним из указанных способов (путем биопсии под контролем EBUS/EUS, медиастино- и торакоскопии) пациентам **рекомендуется** проведение лекарственной противоопухолевой терапии независимо от индекса T (см. раздел 3.1.3) [8, 9].
УУР С (УДД 5).
- При метахронном выявлении олигометастазов и отсутствии признаков рецидива первичной опухоли **рекомендуется** проведение пациентам хирургического лечения или ЛТ (стереотаксической) в соответствии с общими принципами. Удаление солитарного метастаза может быть **рекомендовано** при его локализации в ГМ, надпочечнике, оперированном или противоположном легком, грудной стенке. При невозможности локального воздействия **рекомендуется** проведение лекарственного противоопухолевого лечения с учетом гистологического подтипа и молекулярно-биологических характеристик опухоли (см. раздел 3.1.3) для увеличения выживаемости пациентов [8, 9].
УУР С (УДД 5).

3.1.4. Аспекты хирургического лечения

Хирургическое лечение пациентов с РЛ в радикальном варианте подразумевает удаление органа (пневмонэктомию) или его анатомическую резекцию (билобэктомию, лобэктомию, сегментэктомию) с очагом болезни, внутрилегочными, корневыми и средостенными ЛУ (систематическую ип-

силатеральную медиастинальную лимфодиссекцию). При типичных центральных карциноидных опухолях возможно проведение изолированной резекции и реконструкции бронха с полным сохранением функции легких [1, 2].

Медиастинальная лимфодиссекция (удаление клетчатки с ЛУ регионарных зон метастазирования) является обязательным этапом операции независимо от объема удаляемой легочной ткани [1]. Цель медиастинальной лимфодиссекции – превентивное удаление клетчатки и ЛУ средостения. Операция должна выполняться острым способом, возможно применение современных коагуляционных технологий.

Стандартным объемом операции на лимфатических путях средостения следует считать систематическую медиастинальную ипсилатеральную лимфодиссекцию, выполняемую вне зависимости от объема удаления легочной паренхимы и величины ЛУ [1].

В процессе операции справа широко открывается правый отдел средостения, обнажаются правая и передняя поверхности трахеи (в том числе в области бифуркации трахеи с визуализацией левого главного бронха), для этого верхняя полая вена отводится кнутри. Верхней границей является обнаженный брахиоцефальный артериальный ствол аорты, левой – правая полуокружность восходящей аорты, нижней – трахеобронхиальный угол. Следует сохранить основной ствол блуждающего нерва. Обязательно удаляется клетчатка переднего средостения и визуализируется проксимальный отдел левой брахиоцефальной вены.

Операция слева подразумевает удаление парааортальных, субаортальных, левых нижних паратрахеальных ЛУ, обнажение верхней полуокружности аорты и удаление клетчатки по ходу начальных отделов общей сонной и подключичной артерий. При наличии показаний перевязка (пересечение) связки боталлова протока позволяет удалить претрахеальные ЛУ, выполнить частичную ревизию правой паратрахеальной области. Возможно широкое рассечение медиастинальной плевры и удаление клетчатки переднего средостения с визуализацией левой брахиоцефальной вены на всем протяжении.

Независимо от стороны операции удаляют бифуркационные, параэзофагеальные ЛУ и ЛУ легочной связки соответствующих сторон.

Сверхрасширенная медиастинальная лимфодиссекция (систематическая), т.е. операция, объем которой больше описанного (стандартного), подразумевает использование трансстерального доступа с удалением паратрахеальной клетчатки справа и слева, в том числе выше слияния правой и левой брахиоцефальных вен и надключичных областей. Такая операция не может быть рекомендована к широкому применению в практике, ее целесообразность требует специального обсуждения [1].

По характеру выполнения операции подразделяют на радикальные и паллиативные. Под радикальной операцией (R0) подразумевают онкологически обоснованное удаление пораженного органа или его резекцию в пределах здоровых тканей с клетчаткой и ЛУ зон регионарного метастазирования, включая средостенные [1, 2].

Радикальность вмешательства подтверждают интраоперационно результатами срочного и планового морфологического исследования тканей по краю резекции.

Операцию считают паллиативной при микроскопическом (R1) выявлении опухолевых клеток по линии резекции бронха, сосудов, легочной ткани, дополнительно резецированных структур и органов, а также визуально (R2) определяемой опухоли в оставшейся части легкого, органах и структурах средостения, плевре, при опухолевом плеврите или перикардите, неполном удалении метастатических внутригрудных ЛУ [1, 2, 43, 46, 47, 172–174].

В последние годы широкое применение при клинической форме болезни I стадии получили анатомические резекции легкого с медиастинальной лимфодиссекцией с использованием малоинвазивных хирургических доступов. Непосредственные результаты таких вмешательств превосходят ре-

зультаты торакалотомических операций, а онкологические результаты не уступают результатам вмешательства с использованием открытых доступов [46, 47, 173, 174].

Рекомендации по определению объема хирургического вмешательства представлены ниже.

- Минимальным онкологически обоснованным объемом операции у пациентов **рекомендуется** считать лобэктомия, билобэктомия или пневмонэктомия с ипсилатеральной медиастиальной лимфодиссекцией для увеличения выживаемости пациентов [1, 2].
УУР С (УДД 5).
- При периферических опухолях размером до 2 см и низких функциональных кардиореспираторных резервах **рекомендуется** выполнение пациентам анатомической сегментэктомии легкого для увеличения выживаемости пациентов [1, 2].
УУР С (УДД 5).
- Сублобарные резекции (атипичная резекция, сегментэктомия) пациентам **не рекомендуются** [175].
УУР А (УДД 2).

Комментарии: *исключение составляют пациенты с типичными карциноидными опухолями легких и бронхов. Биологические особенности этих редких опухолей, их преимущественно эндобронхиальный рост позволяют проводить органосохраняющие операции в объеме лобэктомии или сегментэктомии с резекцией и реконструкцией бронхов, изолированные резекции бронхов или бифуркации трахеи с сохранением всей функционирующей ткани легких и удовлетворительными отдаленными результатами [45].*

3.1.5. Лекарственное противоопухолевое лечение

Адювантная терапия

Адювантная ХТ проводится в дополнение к локальным (хирургическому и лучевому) методам лечения и позволяет снизить риск рецидива болезни. При планировании адьювантной ХТ необходимо оценить стадию заболевания, прогноз, ожидаемую пользу, наличие сопутствующих заболеваний, возможные осложнения и их влияние на качество жизни, а также учесть предпочтения пациента. Возраст сам по себе не является ограничением при отсутствии противопоказаний, связанных с наличием сопутствующих заболеваний.

При опухолях небольших размеров и отсутствии регионарных метастазов, что является прогностически благоприятным, адьювантная ХТ обладает минимальной эффективностью.

При проведении адьювантной ХТ следует использовать стандартные режимы с соблюдением оптимальной дозовой интенсивности, по возможности избегать необоснованных редукций доз препаратов, увеличения интервалов между курсами, уменьшения числа курсов.

- Адьювантную ХТ **рекомендуется** начинать не позднее 8 нед после операции при восстановлении пациента (при состоянии, оцениваемом в 0–1 балла по шкале ECOG, см. Приложение Г3) с целью повышения выживаемости данных пациентов, с использованием любых платиносодержащих комбинаций с включением химиопрепаратов III поколения или #этопозида**. Всего проводится 4 цикла лечения (см. табл. 3) с целью повышения выживаемости данных пациентов. Наиболее изученными и часто применяемыми комбинациями являются сочетания винорелбина** и цисплатина**, гемцитабина** и цисплатина**, #паклитаксела** и карбоплатина** [51, 53, 63].
УУР В (УДД 2).
- При неплоскоклеточном НМРЛ **рекомендуется** применение следующего режима: пеметрексед** + цисплатин** с целью повышения выживаемости данных пациентов. При противопоказаниях к назначению цисплатина** используется карбоплатин** [8, 9].
УУР С (УДД 5).

Комментарий: *таргетная терапия в адьювантном режиме не рекомендуется.*

- В случае невозможности проведения хирургического лечения и/или ЛТ или отказа пациента от нее паллиативную ХТ **рекомендуется** применять как самостоятельный метод (см. раздел 3.1.3) с целью улучшения качества жизни и повышения выживаемости данных пациентов [8, 9].
УУР С (УДД 5).

3.1.6. Паллиативная, в том числе лучевая, и симптоматическая терапия

- Паллиативная ЛТ пациентам **рекомендуется** на любых этапах заболевания для локального контроля солитарных метастазов, для симптоматического лечения (устранения болевого синдрома, кровохарканья, обструкции) и улучшения качества жизни пациентов [8, 9].
УУР С (УДД 5).
 - При экссудативном плеврите и/или перикардите с клинически значимым ухудшением состояния пациента **рекомендуется** проведение пункции плевральной полости или пункции перикарда для симптоматического лечения и улучшения качества жизни пациентов [8, 9].
УУР С (УДД 5).
 - При легочном кровотечении **рекомендуется** рассмотреть вопрос о паллиативном хирургическом лечении; при невозможности его выполнения **рекомендуется** консервативная гемостатическая терапия для коррекции данного осложнения [1, 2].
УУР С (УДД 5).
 - При массивном распаде опухоли, вторичной пневмонии **рекомендуется** рассмотреть вопрос о паллиативной операции для коррекции данного осложнения [1, 2].
УУР С (УДД 5).
 - **Рекомендуется** адекватное медикаментозное обезболивание всех пациентов с болевым синдромом для коррекции данного осложнения и улучшения качества жизни данных пациентов. Степень болевого синдрома оценивается по шкале интенсивности боли (см. Приложение Г1, Г2) [8, 9].
УУР С (УДД 5).
- Комментарий:** *целью так называемой наилучшей поддерживающей терапии (best supportive care) является профилактика возникновения, облегчение симптомов заболевания и поддержание качества жизни пациентов и их близких независимо от стадии заболевания и потребности в других видах терапии.*

3.2. Лечение пациентов с МРЛ

- **Рекомендуется** лечение пациентов с МРЛ: оперативное – лишь при стадии I (IA и IB) и в отдельных случаях – при стадии II с обязательной адьювантной ХТ по схеме этопозид** + цисплатин** (или этопозид** + карбоплатин**), 4 курса с интервалом в 3–4 нед [176, 177].
УУР С (УДД 4).
 - При локализованном МРЛ (не выходящем за пределы одной половины грудной клетки) в качестве стандарта лечения **рекомендуется** пациентам ХЛТ [9].
УУР С (УДД 5).
- Комментарий:** *существуют 2 варианта ХЛТ. Первый – это одновременное применение ХТ и ЛТ, при котором лечение начинается с ХТ по схеме этопозид** + цисплатин**, а ЛТ на область опухоли и средостения присоединяется не позднее 2-го курса ХТ («ранняя» ЛТ) или после 3-го («поздняя» ЛТ). Отмечено недостоверное преимущество «ранней» ЛТ перед «поздней» [178]. При 2-м варианте применяют ХТ и ЛТ последовательно: проводят 2–4 курса ХТ, а после их окончания начинают ЛТ.*

ЛТ проводится в дозе 2 Гр 5 дней в неделю. В объем облучения включают опухоль, пораженные ЛУ средостения, а также весь объем средостения до контралатерального корня. Надключичные области включаются в объем облучения только при наличии метастазов. СОД – 60 Гр на опухоль и 46 Гр на средостение. Возможно гиперфракционирование ЛТ – облучение 2 раза в день с интервалом 4–6 ч между

Таблица 9. Рекомендуемые режимы ХТ при МРЛ Table 9. The recommended CT regimens for SCLC	
Режим	Схема лечения
1-я линия	
ЕС + атезолизумаб**	Этопозид** 100 мг/м ² в 1–3-й дни, карбоплатин** АUC-5 в 1-й день, атезолизумаб** 1200 мг в 1-й день. Цикл – 21 день; до 4 циклов. Далее поддерживающая терапия атезолизумабом** 1200 мг каждые 3 нед [182]
ЕР + дурвалумаб	Этопозид** 80–100 мг/м ² в 1–3-й дни, цисплатин** 75–80 мг/м ² в 1-й день, #дурвалумаб** 1500 мг в 1-й день. Цикл – 21 день; до 4 циклов. Далее поддерживающая терапия дурвалумабом** в дозе 1500 мг каждые 4 нед [183–185]
ЕС + дурвалумаб	Этопозид** 80–100 мг/м ² в 1–3-й дни, карбоплатин** АUC-5–6 в 1-й день, #дурвалумаб** 1500 мг в 1-й день. Цикл – 21 день; до 4 циклов. Далее поддерживающая терапия дурвалумабом** в дозе 1500 мг каждые 4 нед [183–185]
ЕР	Этопозид** 120 мг/м ² в 1–3-й дни, цисплатин** 60–80 мг/м ² в 1-й день. Цикл – 21 день [180]
ЕС	Этопозид** 100 мг/м ² в 1–3-й дни, карбоплатин** АUC-5 в 1-й день. Цикл – 21 день [181]
IP	#Иринотекан** 60–65 мг/м ² в 1, 8-й дни, цисплатин** 60–75 мг/м ² в 1-й день. Цикл – 21 день [180]
2-я линия	
CAV	Циклофосфамид** 1000 мг/м ² в 1-й день, доксорубин** 50 мг/м ² в 1-й день, винкристин** 1,5 мг/м ² в 1-й день. Цикл – 21 день [186]
Топотекан**	1,5 мг/м ² в 1–5-й дни. Цикл – 21 день [186]
Схемы резерва (для 2 и 3-й линий)	
#Иринотекан**	125 мг/м ² в 1, 8, 15, 22-й дни; цикл – 28 дней или 350 мг/м ² каждые 3 нед [187]
#Паклитаксел**	80 мг/м ² в 1, 8, 15-й дни; цикл – 28 дней или 175 мг/м ² каждые 3 нед [188, 189]
Ниволумаб** (3-я линия)	3 мг/кг в/в капельно каждые 2 нед или 240 мг в/в капельно каждые 2 нед [190]

фракциями по 1,5 Гр до СОД 45 Гр, которое незначительно увеличило выживаемость ценой значительного увеличения числа эзофагитов III–IV степени тяжести [179].

• При распространенной стадии МРЛ **рекомендуется** системное лекарственное лечение (табл. 9). В качестве стандарта 1-й линии ХТ у пациентов в объективном состоянии, оцениваемом в 0–2 балла (3 балла вследствие опухолевого процесса) по шкале ECOG, используются режим этопозид** + цисплатин** и альтернативная схема (#иринотекан** + цисплатин**) [180].
УУР А (УДД 2).

Комментарий: режимы ХТ этопозид** + цисплатин** и #иринотекан** + цисплатин** демонстрируют равную непосредственную эффективность и одинаковые отдаленные результаты. При использовании режима #иринотекан** + цисплатин** чаще отмечаются диарея (15,4% против 0,5%) и рвота (10,9% против 4,4%), при использовании режима этопозид** + цисплатин** – нейтропения (59,6% против 38,1%) [180]. При наличии противопоказаний цисплатин** заменяется на карбоплатин** [181].

В случае необходимости оказания «срочной» помощи пациенту с выраженным синдромом сдавления верхней полой вены **рекомендуется** применение схемы CAV в 1-й линии лечения.

• При отсутствии противопоказаний к ИТ у пациентов в удовлетворительном состоянии (0–1 балл по шкале ECOG) **рекомендуется** химиотерапия: этопозид** + карбоплатин** в комбинации с атезолизумабом** и последующей поддерживающей терапией атезолизумабом** [182].
УУР А (УДД 2).

Комментарий: режим химиотерапии обладает достоверным преимуществом в отношении общей выживаемости по сравнению с ХТ. При этом на основании подгруппового анализа установлено, что назначение данной схемы нежелательно при метастатическом поражении ГМ. Пре-

имущество режимов на основе дурвалумаба отмечалось в подгруппах пациентов независимо от применяемого препарата платины (цисплатин** или карбоплатин**), наличия или отсутствия метастатического поражения ГМ [183, 184].

• **Рекомендуется** пациентам проведение консолидирующего курса ЛТ на область первичной опухоли и ЛУ средостения (РОД 3 Гр, СОД 30 Гр) после завершения любой схемы ХТ при достижении полной регрессии при диссеминированном МРЛ [191].
УУР А (УДД 2).

• Профилактическое облучение мозга, ввиду высокого риска появления метастазов в мозге (до 70%), **рекомендуется** пациентам после достижения полной или частичной ремиссии при локализованном процессе и полной ремиссии при распространенном МРЛ после завершения основного лечения. Суммарная доза профилактического облучения мозга – 25 Гр (10 сеансов по 2,5 Гр в день) [8, 9].
УУР С (УДД 5).

Комментарий: профилактическое облучение мозга увеличивает продолжительность жизни пациентов с МРЛ.

• При дальнейшем прогрессировании заболевания или плохой переносимости 1-й линии терапии **рекомендуются** к использованию схемы 2 и 3-й линий (CAV или топотекан [186, 187]), а также паллиативная ЛТ. Альтернативные схемы 2 и 3-й линий:

• #иринотекан** [187] или #паклитаксел** в монорежиме [188, 189];

УУР С (УДД 4); или

• ниволумаб** [190] в монорежиме.

УУР В (УДД 3).

• При наличии метастазов в ГМ **рекомендуется** проведение ЛТ пациентам на весь мозг в суммарной дозе – 30–40 Гр [192].
УУР С (УДД 4).

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

4.1. Предреабилитация

• Пациентам перед проведением оперативного вмешательства **рекомендуется** проведение физической предреабилитации, которая значительно улучшает функциональное состояние дыхательной мускулатуры и биомеханику дыхания, что увеличивает вентиляционную способность легких, повышает бронхиальную

проходимость, ускоряет функциональное восстановление дыхательной системы, значительно сокращает сроки пребывания в стационаре после операции, а также снижает частоту развития осложнений и летальных исходов на фоне лечения онкологического заболевания [193].

УУР А (УДД 2).

Комментарий: *аэробная направленность физической предреабилитации улучшает крово- и лимфообращение, вентилационную активность легких, повышает толерантность к физическим нагрузкам, а также качество жизни [194].*

• Пациентам перед проведением оперативного вмешательства **рекомендуется** выполнение комплекса физических упражнений на этапе предреабилитации 5–7 дней в неделю в течение 1–10 нед, что достоверно увеличивает жизненную емкость легких на 630 мл и объем форсированного выдоха на 420 мл, а также сокращает продолжительность госпитального лечения на 4,83 дня и риск развития послеоперационных осложнений на 45% [195].

УУР А (УДД 2).

Комментарий: *эффективное применение дыхательной гимнастики в ходе предреабилитации снижает частоту послеоперационных легочных осложнений и сокращает срок пребывания в стационаре [196].*

4.2. I этап реабилитации после хирургического лечения

• Пациентам в раннем послеоперационном периоде **рекомендуется** использовать тактику fast track rehabilitation («быстрый путь») и ERAS (early rehabilitation after surgery – медицинская реабилитация пациента, перенесшего операцию по поводу онкологического заболевания), включающую комплексное обезболивание, раннее энтеральное питание, отказ от рутинного применения зондов и дренажей, раннюю мобилизацию пациентов в 1-е сутки после операции [196, 197].

УУР А (УДД 1).

Комментарий: *данная тактика снижает риск ранних послеоперационных осложнений, уменьшает длительность пребывания в стационаре и частоту повторных госпитализаций [198]. Кроме того, ранняя мобилизация в комплексе с применением антикоагулянтов и эластической компрессии нижних конечностей способствует профилактике тромбозов и осложнений в послеоперационном периоде [198].*

• Пациентам после проведения лобэктомии **рекомендуется** рассматривать возможность кинезиологического тейпирования, которое достоверно снижает интенсивность болевого синдрома в послеоперационном периоде [199].

УУР А (УДД 2).

• Пациентам после проведения лобэктомии **рекомендуются** глубокая высокочастотная осцилляция и вибрационный массаж грудной клетки, проводимые в раннем послеоперационном периоде, которые увеличивают объем форсированного выдоха в раннем послеоперационном периоде, способствуя возрастанию парциального давления кислорода в артериальной крови [200].

УУР А (УДД 2).

4.3. II этап реабилитации после хирургического лечения

• Пациентам, перенесшим оперативные вмешательства по поводу РЛ, **рекомендуются** адекватная физическая активность, чередование аэробных и анаэробных нагрузок, сочетание дыхательных статических и динамических упражнений с целью улучшения показателей внешнего дыхания, повышения общей физической работоспособности, расширения адаптивных возможностей организма, улучшения качества жизни пациентов [201, 202].

УУР С (УДД 5).

• Пациентам, перенесшим оперативные вмешательства по поводу РЛ, **рекомендуются** регулярные занятия лечебной физкультурой, которая улучшает функцию внешнего дыхания, увеличивает выносливость, положительно влияет на психологический статус пациента, уменьшает выраженность тревожности и депрессии, слабости, болевого синдрома, улучшает настроение [202, 203].

УУР С (УДД 5).

Комментарий: *после комбинированного лечения злокачественных новообразований легких работа с медицинским психологом, методики релаксации, методы когнитивно-*

поведенческой терапии снижают симптомы депрессии и тревоги [204–207].

4.4. III этап реабилитации после хирургического лечения

• Пациентам после комплексного лечения РЛ **рекомендуется** вести активный образ жизни с целью достижения компенсированного функционального состояния, ускорения социальной адаптации и предотвращения формирования хронического стрессорного состояния [203].

УУР В (УДД 3).

Комментарий: *лечебная физкультура и повышение физической активности сопровождаются уменьшением слабости, повышением мобильности пациента, снижают уровень депрессии, улучшают качество жизни и являются мерой профилактики сердечно-сосудистых и легочных осложнений [208, 209]. Применение методик аудиовизуальной релаксации достоверно уменьшает выраженность болевого синдрома, усталости, тревожности, улучшает качество жизни и социальную адаптацию пациента [210].*

4.5. Реабилитация при ХТ

• Пациентам, получающим ХТ, **рекомендуется** проведение сеансов акупунктуры, которая увеличивает уровни интерлейкина-2, CD3+ и CD4+, уменьшает супрессию костного мозга, а также снижает слабость и тошноту, улучшает показатели качества жизни [211].

УУР А (УДД 1).

• При возникновении индуцированной ХТ полинейропатии пациентам **рекомендуется** выполнять физические упражнения, практиковать терреное лечение (лечение ходьбой) с целью контроля клинических проявлений полинейропатии [212].

УУР В (УДД 2).

Комментарий: *упражнения на тренировку баланса более эффективны для коррекции полинейропатии, чем сочетание упражнений на выносливость и силовых упражнений [213]; регулярное выполнение комплексов лечебной физкультуры на фоне ХТ снижает частоту развития кардиальных осложнений [213].*

• В комплексном лечении периферической полинейропатии на фоне ХТ пациентам **рекомендуется** применение по показаниям физиотерапевтических методов лечения: низкоинтенсивной лазеротерапии, низкочастотной магнитотерапии, чрескожной электростимуляции [214, 215].

УУР В (УДД 2).

• Для профилактики мукозита полости рта на фоне ХТ пациентам **рекомендуется** проведение низкоинтенсивной лазеротерапии [216].

УУР А (УДД 1).

• Для профилактики алопеции на фоне ХТ пациентам **рекомендуется** использование систем охлаждения кожи головы [217].

УУР В (УДД 3).

• Для восстановления когнитивных функций (объем рабочей памяти, устойчивость внимания), снижения уровня тревоги, улучшения функции дыхания и вариабельности сердечного ритма пациентам рекомендована БОС-терапия (разные методики с биологической обратной связью), 20–30 сеансов [218].

УУР В (УДД 3).

4.6. Реабилитация при ЛТ

• Для улучшения функции внешнего дыхания, уменьшения слабости, снижения числа осложнений, улучшения качества жизни во время проведения ЛТ пациентам **рекомендуется** заниматься лечебной физкультурой (аэробная нагрузка в сочетании с силовой) [219].

УУР С (УДД 5).

• Для профилактики лучевого дерматита пациентам **рекомендуется** низкоинтенсивная лазеротерапия [220].

УУР С (УДД 5).

• Для повышения адаптивности пациентов к новому образу жизни, снижения симптомов тревожных, депрессивных

расстройств и повышения совладания со стрессовыми ситуациями вне и после терапевтических сессий **рекомендуется** проводить краткосрочные психотерапевтические

сессии в рамках когнитивно-поведенческой психотерапии длительностью 45–60 мин в течение 2 мес [221].
УУР А (УДД 2).

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

- Пациентам **рекомендуется** отказ от курения: как от активного, так и от пассивного – с целью профилактики возникновения РЛ. Существует прямо пропорциональная зависимость между количеством сигарет, выкуриваемых за день, и риском возникновения РЛ. Пассивное курение повышает риск развития РЛ на 20–30% [8, 9].
УУР С (УДД 5).
- **Рекомендуется** пациентам своевременное лечение заболеваний легких (например, хроническая обструктивная болезнь легких), которые могут повышать риск возникновения РЛ [8, 9].
УУР С (УДД 5).
- **Рекомендуется** использовать современные средства защиты лицам, контактирующим с веществами, обладающими канцерогенным действием: асбестом, хромом, никелем, кадмием, мышьяком, дизельным топливом и прочими с целью первичной профилактики [8, 9].
УУР С (УДД 5).
- **Рекомендуется** соблюдать следующую периодичность наблюдения врачом-онкологом пациентов в удовлетвори-

тельном состоянии после радикального лечения РЛ: каждые 3 мес в течение первых 3 лет и каждые 6 мес в течение 4 и 5-го года. Применяются следующие методы наблюдения: физикальный осмотр, УЗИ и рентгенография грудной клетки или КТ. МРТ ГМ, ОСГ проводятся 1 раз в год. Через 5 лет после операции обследование проходят раз в год [9].

УУР С (УДД 5).

- **Не рекомендуется** проведение ПЭТ/КТ в качестве метода наблюдения пациентов [8, 9].

УУР С (УДД 5).

- Пациентам с МРЛ, которым не было выполнено профилактическое облучение ГМ, **рекомендуется** проведение МРТ ГМ каждые 3–4 мес в течение первых 2 лет [9].

УУР С (УДД 5).

Комментарий: задачей наблюдения является раннее выявление прогрессирования заболевания с целью раннего начала ХТ или хирургического удаления резектабельных метастатических очагов, рецидивных опухолей.

6. Организация оказания медицинской помощи

Медицинская помощь, за исключением медицинской помощи в рамках клинической апробации, согласно Федеральному закону от 21.11.2011 №323-ФЗ (ред. от 29.05.2019) «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 Российской Федерации 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 выявлении у пациента онкологического заболевания или подозрении на него врачи-терапевты, участковые врачи-терапевты, 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 первично-

го онкологического отделения) организует взятие биопсийного (операционного) материала, а также 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 онкологической 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 онкологическими заболеваниями.

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

При выявлении у пациента онкологического заболевания или появлении подозрений на него в ходе оказания скорой медицинской помощи пациента переводят или направляют в медицинские организации, оказывающие медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями, для определения тактики ведения и необходимости применения дополнительно 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 онкологическими заболеваниями, 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 онкологическими заболеваниями в медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями, не должен превышать 14 календарных дней с даты гистологической верификации злокачественного новообразования или 14 календарных дней с даты установления предварительного диагноза злокачественного новообразования (в случае отсутствия медицинских показаний для проведения патологоанатомических 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 онкологическими заболеваниями, имеющих лицензию, необходимую материально-техническую базу, сертифицированных специалистов, в стационарных условиях и условиях дневного стационара и включает в себя профилактику, диагностику, лечение онкологических заболеваний, требующих использования специальных методов и сложных уникальных медицинских технологий, а также медицинскую реабилитацию.

В медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями, тактика медицинского обследования и лечения определяется 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.

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

1) наличие осложнений онкологического заболевания, требующих оказания пациенту специализированной медицинской помощи в экстренной и неотложной форме;

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

Показаниями 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;

2) наличие показаний к специализированному противоопухолевому лечению (хирургическое вмешательство, ЛТ, в том числе контактная, дистанционная и другие виды ЛТ, лекарственная терапия и др.), требующему наблюдения в условиях круглосуточного или дневного стационара.

Показаниями 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 оказания 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 выносится после предварительной консультации по предоставленным медицинским документам и/или предварительного осмотра пациента специалистами медицинской организации, в которую планируется перевод.

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

На течение заболевания и эффективность его лечения помимо распространенности опухолевого процесса, морфологической и молекулярно-генетических характеристик опухоли существенное влияние оказывают сопутствующие патологии, адекватность сопроводительной терапии,

социальная адаптация пациента, наличие или отсутствие ежедневной физической активности. Рекомендована ежедневная 30-минутная умеренно интенсивная физическая активность. Отказ от курения улучшает прогноз заболевания [8, 9].

Критерии оценки качества медицинской помощи

Критерии качества	Оценка выполнения
Выполнена КТ органов грудной клетки (при установлении диагноза)	Да/нет
Выполнено УЗИ органов брюшной полости (комплексное) и забрюшинного пространства	Да/нет
Выполнена КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства и/или МРТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства (при установлении диагноза)	Да/нет
Выполнено УЗИ шейных и надключичных ЛУ (при установлении диагноза)	Да/нет
Выполнена сцинтиграфия костей всего тела (при установлении диагноза)	Да/нет
Выполнена МРТ ГМ с внутривенным контрастированием и/или КТ ГМ с внутривенным контрастированием (при установлении диагноза)	Да/нет
Выполнена бронхоскопия (при установлении диагноза)	Да/нет
При подозрении на метастатическое поражение медиастинальных ЛУ проведена морфологическая верификация и/или ПЭТ, совмещенная с КТ	Да/нет

Проведено патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала с применением иммуногистохимических методов или иммуноцитохимического исследования с моноклональными антителами (при установлении диагноза)	Да/нет
Выполнено молекулярно-генетическое исследование образца опухоли или плазмы неоперабельного пациента с неплоскоклеточным НМРЛ для определения активирующих мутаций <i>EGFR</i> , транслокаций <i>ALK</i> и <i>ROS1</i> , мутации <i>BRAF</i>	Да/нет
При отрицательных или неизвестных данных о наличии мутаций <i>EGFR</i> или транслокаций <i>ALK</i> проведено тестирование на определение экспрессии белка PD-L1 иммуногистохимическим методом (для неплоскоклеточного и плоскоклеточного НМРЛ и только на гистологическом материале)	Да/нет
Проведено хирургическое лечение операбельного РЛ. Минимальный объем – лобэктомия (допускается выполнение анатомической сегментэктомии при низких функциональных показателях и/или опухолях размером до 2 см). Выполнена ипсилатеральная медиастинальная лимфодиссекция	Да/нет
Выполнено патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала, при показаниях – иммуногистохимическое исследование препарата удаленных тканей (при хирургическом вмешательстве)	Да/нет
Проведена адьювантная полихимиотерапия у пациента с метастазами уровня N1	Да/нет
Проведена неоадьювантная и/или адьювантная полихимиотерапия у пациента с IIIA стадией	Да/нет
Проведена ХЛТ у неоперабельного пациента с III стадией	Да/нет
Проведена ХТ, и/или ИТ, или химиоиммунотерапия при наличии клинических показаний	Да/нет
Проведена таргетная терапия при наличии выявленной активирующей мутации (<i>EGFR</i> , <i>ALK</i> , <i>ROS1</i> , <i>BRAF</i>)	Да/нет
Выполнен общий (клинический) развернутый анализ крови	Да/нет
Проведена паллиативная и симптоматическая терапия по показаниям	Да/нет

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Давыдов М.И., Полоцкий Б.Е. Рак легкого. М.: Радикс, 1994 [Davydov MI, Polotskii BE. Rak legkogo. Moscow: Radiks, 1994 (in Russian)].
2. Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И. Клиническая онкопульмонология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2000 [Trakhtenberg Akh, Chissov V.I. Klinicheskaja onkopul'monologija Moscow: GEOTAR-Media, 2000 (in Russian)].
3. The health consequences of smoking: a report of the Surgeon General. Available at: <https://www.hhs.gov/surgeongeneral/reports-and-publications/tobacco/consequences-smoking-factsheet/index.html>. Accessed: 26.08.2021
4. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020 [Sostojanie onkologicheskoi pomoshchi naseleniiu Rossii v 2019 godu. Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, AO Shakhzadovoi. Moscow: MNIIOI im. PA Gertsena – filial FGBU "NMITs radiologii" Minzdrava Rossii, 2020 (in Russian)].
5. Stahel R, Peters S, Garassino M. Thoracic tumours essentials for clinicians. ESMO Press, 2014.
6. WHO classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. 2015.
7. The AJCC Cancer staging manual. 8th ed. Springer, 2017.
8. Grunnet M, Sorensen JB. Carcinoembryonic antigen (CEA) as a tumor marker in lung cancer. *Lung Cancer*. 2012;76:138-43.
9. Planchard D, Popat S, Kerr R, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018;29(Suppl. 4):iv192-237.
10. NCCN Guidelines. Non-small cell lung cancer. Version 7.2019. Available at: https://www.nccn.org/guidelines/category_1. Accessed: 26.08.2021
11. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 5.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017;15(4):504-35.
12. Rolfo C, Mack PC, Scagliotti GV, et al. Liquid Biopsy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): A Statement Paper from the IASLC. *J Thorac Oncol*. 2018;13(9):1248-68.
13. Merker JD, Oxnard GR, Compton C, et al. Circulating Tumor DNA Analysis in Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology and College of American Pathologists Joint Review. *J Clin Oncol*. 2018;36(16):1631-41.
14. Oxnard GR, Thress KS, Alden RS. Association Between Plasma Genotyping and Outcomes of Treatment With Osimertinib (AZD9291) in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34(28):3375-82. DOI:10.1200/JCO.2016.66.7162
15. Sacher AG, Paweletz C, Dahlberg SE, et al. Prospective Validation of Rapid Plasma Genotyping for the Detection of EGFR and KRAS Mutations in Advanced Lung Cancer. *JAMA Oncol*. 2016;2(8):1014-22.
16. Kate S, Chougule A, Joshi A, et al. Outcome of uncommon EGFR mutation positive newly diagnosed advanced non-small cell lung cancer patients: a single center retrospective analysis. *Lung Cancer (Auckl)*. 2019;10:1-10.
17. Cho JH, Lim SH, An HJ, et al. Osimertinib for Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring Uncommon EGFR Mutations: A Multicenter, Open-Label, Phase II Trial (KCSG-LU15-09). *J Clin Oncol*. 2020;38(5):488-95.
18. Zhang T, Wan B, Zhao Y, et al. Treatment of uncommon EGFR mutations in non-small cell lung cancer: new evidence and treatment. *Transl Lung Cancer Res*. 2019;8(3):302-16.
19. Passaro A, Pochesci A, Spitaleri G, et al. Afatinib in first-line setting for NSCLC harbouring common EGFR mutations: new light after the preliminary results of LUX-Lung 7. *J Thorac Dis*. 2016;8(3):E217-20.
20. Takeda Y, Naka G, Yamaguchi Y, et al. Genetic diagnostic features after failure of initial treatment with epidermal growth factor receptor (EGFR)-tyrosine kinase inhibitors among non-small-cell lung cancer patients harboring EGFR mutations. *BMC Cancer*. 2020;20(1):951. DOI:10.1186/s12885-020-07424-w
21. NCCN Guidelines. Non-small cell lung cancer. Version 6.2020. Available at: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1450>. Accessed: 26.08.2021
22. Chan TA, Yarchoan M, Jaffee E, et al. Development of tumor mutation burden as an immunotherapy biomarker: utility for the oncology clinic. *Ann Oncol*. 2019;30(1):44-56.
23. Luchini C, Bibeau F, Ligtenberg MJL, et al. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach. *Ann Oncol*. 2019;30(8):1232-43.
24. Merino DM, McShane LM, Fabrizio D, et al. Establishing guidelines to harmonize tumor mutational burden (TMB): in silico assessment of variation in TMB quantification across diagnostic platforms: phase I of the Friends of Cancer Research TMB Harmonization Project. *J Immunother Cancer*. 2020;8(1):e000147.
25. Vokes NI, Liu D, Ricciuti B, et al. Harmonization of Tumor Mutational Burden Quantification and Association With Response to Immune Checkpoint Blockade in Non-Small-Cell Lung Cancer. *JCO Precis Oncol*. 2019;3. DOI:10.1200/PO.19.00171
26. 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(10031):909-20.
27. Chalmers ZR, Connelly CF, Fabrizio D, et al. Analysis of 100,000 human cancer genomes reveals the landscape of tumor mutational burden. *Genome Med*. 2017;9(1):34.
28. Kowanetz M, Zou W, Shames DS, et al. Tumor mutation load assessed by FoundationOne (FM1) is associated with improved efficacy of atezolizumab (atezo) in patients with advanced NSCLC. *Ann Oncol*. 2016;27(Suppl. 6). DOI:10.1093/annonc/mdw363.25
29. Ramalingam S, Hellmann MD, Awad MM, et al. Tumor mutational burden (TMB) as a biomarker for clinical benefit from dual immune checkpoint blockade with nivolumab + ipilimumab in first-line non-small cell lung cancer: identification of TMB cutoff from Checkmate 568. In: AACR Annual Meeting. 2018;abstr11317.
30. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*. 2017;389(10064):67-76.
31. Powles T, Durán I, van der Heijden MS, et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. In: 2018 Genitourinary Cancer Symposium. *Lancet*. 2018;391(10122):748-57. DOI:10.1016/S0140-6736(17)33297-X

32. Diel M, Bubendorf L, Dingemans AM, et al. Diagnostic procedures for non-small-cell lung cancer (NSCLC): recommendations of the European Expert Group. *Thorax*. 2016;71:177.
33. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(Suppl. 4):iv1-21.
34. Soffietti R, Abacioglu U, Baumert B, et al. Diagnosis and treatment of brain metastases from solid tumors: guidelines from the European Association of Neuro-Oncology (EANO). *Neuro Oncol*. 2017;19(2):162-74.
35. De Wever W. Role of integrated PET/CT in the staging of non-small cell lung cancer. *JBR-BTR*. 2009;92:124.
36. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed.: American College of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(Suppl. 5):e211S-50S. DOI:10.1378/chest.12-2355
37. National Lung Screening Trial Research Team; Aberle DR, Berg CD, Black WC, et al. The National Lung Screening Trial: overview and study design. *Radiology*. 2011;258(1):243-53. DOI:10.1148/radiol.10091808
38. Scagliotti GV, Pastorino U, Vansteenkiste JF, et al. Randomized phase III study of surgery alone or surgery plus preoperative cisplatin and gemcitabine in stages IB to IIIA non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30:172-8.
39. National Lung Screening Trial Research Team; Church TR, Black WC, Aberle DR, et al. Results of initial low-dose computed tomographic screening for lung cancer. *N Engl J Med*. 2013;368:1980.
40. De Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *N Engl J Med*. 2020;382(6):503-13.
41. Sadate A, Oecean BV, Beregi JP, et al. Systematic review and meta-analysis on the impact of lung cancer screening by low-dose computed tomography. *Eur J Cancer*. 2020;134:107.
42. Travis DW, Brambilla E, Burke AP, et al. Classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon: IARC Press, 2015.
43. Lung cancer. Ed. by FV Fossella, JB Putnam, R Komaki. New York: Springer, 2003.
44. Schrupp DS, Carter D, Kelsey CR, et al. Non-small cell lung cancer. In: DeVita, Hellman, and Rosenberg cancer. Principles and practice of oncology. Ed. by VT DeVita Jr, TS Lawrence, SA Rosenberg, et al. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2011.
45. Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И., Франк Г.А. Нейроэндокринные опухоли легких. М.: Практическая медицина, 2012 [Trakhtenberg AKh, Chissov VI, Frank GA. Neuroendokrinnye opukholki legkikh. Moscow: Prakticheskaya meditsina, 2012 (in Russian)].
46. Аллахвердиев А.К., Давыдов М.М. Торакоскопическая лобэктомия с медиастиальной лимфодиссекцией – стандарт в хирургическом лечении больных немелкоклеточным раком легкого T1–2N0M0. *Вопросы онкологии*. 2015;61(3):413-7 [Allakhverdiev AK, Davydov MM. Torakoskopicheskaya lobektomiya s mediastinal'noi limfodissektsiei – standart v khirurgicheskom lechenii bol'nykh nemelkokletochnym rakom legkogo T1–2N0M0. *Voprosy onkologii*. 2015;61(3):413-7 (in Russian)].
47. Higuchi M, Yaginuma H, Yonechi A, et al. Long-term outcomes after video-assisted thoracic surgery (VATS) lobectomy versus lobectomy via open thoracotomy for clinical stage Ia non-small cell lung cancer. *J Cardiothorac Surg*. 2014;9:88-92.
48. Lindberg K, Nyman J, Riesenfeld Kallskog V, et al. Long-term of a results of prospective trial phase II of medically inoperable stage I NSCLC treated with SBRT – the Nordic experience. *Acta Oncol*. 2015;54:1096-104.
49. Zhang T, Guo Q, Zhang Y, et al. Meta-analysis of adjuvant chemotherapy versus surgery alone in T2aN0 stage IB non-small cell lung cancer. *J Can Res Ther*. 2018;14:139-44.
50. Winton T, Livingston R, Johnson D, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2005;352:2589-97.
51. Arriagada R, Dunant A, Pignon JP. Long-term results of the international adjuvant lung cancer trial evaluating adjuvant Cisplatin-based chemotherapy in resected lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(1):35-42. DOI:10.1200/JCO.2009.23.2272
52. NSCLC Meta-analyses Collaborative Group. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: two meta-analyses of individual patient data. *Lancet*. 2010;375(9722):1267-77.
53. Usami N, Yokoi K, Hasegawa Y, et al. Phase II study of carboplatin and gemcitabine as adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small cell lung cancer: a report from the Central Japan Lung Study Group, JLSG 0503 trial. *Int J Clin Oncol*. 2010;15:583-7.
54. Pérol M, Chouaid C, Pérol D, et al. Randomized, phase III study of gemcitabine or erlotinib maintenance therapy versus observation, with predefined second-line treatment, after cisplatin-gemcitabine induction chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30:3516-24.
55. Gilligan D, Nicolson M, Smith I, et al. Preoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: results of the MRC LU22/NVALT2/EORTC 08012 multicentre randomised trial and update of systematic review. *Lancet*. 2007;369(9577):1929-37. DOI:10.1016/S0140-6736(07)60714-4
56. Strauss GM, Herndon JE 2nd, Maddaus MA, et al. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. *J Clin Oncol*. 2008;26:5043-51.
57. Fossella F, Pereira JR, von Pawel J, et al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group. *J Clin Oncol*. 2003;21:3016-24.
58. Aureperin A, Le Pechoux C, Rolland E, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28:2181-90.
59. Tsitsias T, Boulemden A, Ang K, et al. The N2 paradox: similar outcomes of pre- and postoperatively identified single-zone N2a positive non-small-cell lung cancer. *J Eur Cardiothorac Surg*. 2014;45:882-7.
60. Burdett S, Ryzewska L, Tierney J, et al. Postoperative radiotherapy for non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;10(10):CD002142. DOI:10.1002/14651858.CD002142.pub4
61. Herbst RS, Tsuboi M, John T, et al. Osimertinib as adjuvant therapy in patients with stage IB–IIIA EGFR mutation-positive NSCLC after complete tumor resection: ADAURA. *J Clin Oncol*. 2020;38(Suppl. 18):LBA5. DOI:10.1200/JCO.2020.38.18_suppl.LBA5
62. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, et al.; International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2004;350(4):351-60.
63. Kreuter M, Vansteenkiste J, Fisher JR, et al. Randomized phase 2 trial on refinement of early-stage NSCLC adjuvant chemotherapy with cisplatin and pemetrexed versus cisplatin and vinorelbine: the TREAT study. *Ann Oncol*. 2013;24:986-92.
64. Curran WJ, Paulus R, Langer CJ, et al. Sequential vs concurrent chemoradiation for stage III non-small-cell lung cancer randomized phase III trial RTOG 9410. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103:1452-60.
65. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol*. 2008;26(21):3552-9.
66. Vokes EE, Herndon JE, Kelley MJ, et al. Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol*. 2007;25(13):1698-704.
67. Ahn JS, Ahn YC, Kim JH, et al. Multinational Randomized Phase III Trial With or Without Consolidation Chemotherapy Using Docetaxel and Cisplatin After Concurrent Chemoradiation in Inoperable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: KCSG-LU05-04. *J Clin Oncol*. 2015;33(24):2660-6. DOI:10.1200/JCO.2014.60.0130
68. Gridelli C, Chen T, Ko A, et al. nab-Paclitaxel/carboplatin in elderly patients with advanced squamous non-small cell lung cancer: a retrospective analysis of a Phase III trial. *Drug Des Devel Ther*. 2018;12:1445-51. DOI:10.2147/DDDT.S155750
69. Choy H, Gerber DE, Bradley JD, et al. Concurrent pemetrexed and radiation therapy in the treatment of patients with inoperable stage III non-small cell lung cancer: a systematic review of completed and ongoing studies. *Lung Cancer*. 2015;87:232-40.
70. Senan S, Brade A, Wang LH, et al. PROCLAIM: randomized phase III trial of pemetrexed-cisplatin or etoposide-cisplatin plus thoracic radiation therapy followed by consolidation chemotherapy in locally advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34:953-62.
71. Albain KS, Crowley JJ, Turrisi AT 3rd, et al. Concurrent cisplatin, etoposide, and chest radiotherapy in pathologic stage IIIB non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group Phase II Study, SWOG 9019. *J Clin Oncol*. 2002;20:3454-60.
72. Bradley JD, Paulus R, Komaki R, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2015;16:187-99.
73. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(20):1919-29.
74. Masters GA, Temin S, Azzoli CG, et al. Systemic therapy for stage IV non-small cell lung cancer. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2015;33:3488-515.
75. Kerr KM, Bubendorf L, Edelman MJ, et al. Second ESMO consensus conference on lung cancer: pathology and molecular biomarkers for non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2014;25:1681-90.
76. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:239-46.
77. Yang JC, Wu YI, Shuler M, et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR-mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomized, phase 3 trials. *Lancet Oncol*. 2015;16:141-51.
78. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in untreated EGFR mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018;378:113-25.
79. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2013;371:2167-77.

80. Soria JC, Tan DSW, Chiari R, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND 4): a randomized, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2017;389:917-29.
81. Camidge DR. Updated efficacy and safety data from the global phase III ALEX global study of alectinib (ALC) versus crizotinib (CZ) in untreated advanced ALK+ NSCLC. *J Clin Oncol*. 2018;35(Suppl.):9064.89.
82. Planchard D, Smit EF, Groen HJM, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18:1307-16.
83. Ou SH, Kwak EL, Siwak-Tapp C, et al. Activity of crizotinib (PF02341066), a dual mesenchymal-epithelial transition (MET) and anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitor, in a non-small cell lung cancer patient with de novo MET amplification. *J Thorac Oncol*. 2011;6(5):942-6.
84. Camidge RD, Ou SH, Shapiro G, et al. Efficacy and safety of crizotinib in patients with advanced c-MET-amplified non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32(Suppl. 5):abstr8001.
85. Li BT, Shen R, Buonocore D, et al. Ado-Trastuzumab Emtansine for Patients With HER2-Mutant Lung Cancers: Results From a Phase II Basket Trial [published correction appears in *J Clin Oncol*. 2019;37(4):362]. *J Clin Oncol*. 2018;36(24):2532-7.
86. Hellmann MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden. *N Engl J Med*. 2018;378(22):2093-104.
87. 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):2415-426.
88. Drilon A, Wang L, Hasanovic A, et al. Response to Cabozantinib in patients with RET fusion-positive lung adenocarcinomas. *Cancer Discov*. 2013;3(6):630-5.
89. Lee SH, Lee JK, Ahn MJ, et al. Vandetanib in pretreated patients with advanced non-small cell lung cancer-harboring RET rearrangement: a phase II clinical trial. *Ann Oncol*. 2017;28(2):292-7.
90. Drilon A, Clark JW, Weiss J, et al. Antitumor activity of crizotinib in lung cancers harboring a MET exon 14 alteration. *Nat Med*. 2020;26(1):47-51.
91. Zhao X, Suryawanshi S, Hruska M, et al. Assessment of nivolumab benefit-risk profile of a 240-mg flat dose relative to a 3-mg/kg dosing regimen in patients with advanced tumors. *Ann Oncol*. 2017;28(8):2002-8.
92. Klastersky J, Sculier JP, Lacroix H, et al. A randomized study comparing cisplatin or carboplatin with etoposide in patients with advanced non-small cell lung cancer: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol 07861. *J Clin Oncol*. 1990;8:1556-62.
93. Frasci G, Comella P, Panza N, et al. Carboplatin-oral etoposide personalized dosing in elderly non-small cell lung cancer patients. Gruppo Oncologico Cooperativo Sud-Italia. *Eur J Cancer*. 1998;34:1710-4.
94. Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, et al. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Ann Oncol*. 2007;18:317-23.
95. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage NSCLC. *J Clin Oncol*. 2008;26:3543-51.
96. Danson S, Middleton MR, O'Byrne KJ, et al. Phase III trial of gemcitabine and carboplatin versus mitomycin, ifosfamide, and cisplatin or mitomycin, vinblastine, and cisplatin in patients with advanced non-small cell lung carcinoma. *Cancer*. 2003;98:542-53.
97. Barlesi F, Scherpereel A, Rittmeyer A, et al. Randomized phase III trial of maintenance bevacizumab with or without pemetrexed after first-line induction with bevacizumab, cisplatin, and pemetrexed in advanced nonsquamous non-small cell lung cancer: AVAPERL. *J Clin Oncol*. 2013;31:3004-11.
98. Takagi Y, Hosomi Y, Sunami K, et al. A Prospective Study of Shortened Vitamin Supplementation Prior to Cisplatin-Pemetrexed Therapy for Non-Small Cell Lung Cancer. *Oncologist*. 2014;19(11):1194-9. DOI:10.1634/theoncologist.2014-0221
99. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ*. 1995;311:899-909.
100. Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy and supportive care versus supportive care alone for advanced non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;5:CD007309.
101. Azzolic G, Temin S, Aliff T, et al. 2011 Focused Update of 2009 American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update of chemotherapy for stage IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29:3825-31.
102. D'Addario G, Pintile M, Leighi NB, et al. Platinum-based versus non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of published literature. *J Clin Oncol*. 2005;23:2926-36.
103. Zukin M, Barrios CH, Pereira JR, et al. Randomized phase III trial of single-agent pemetrexed versus carboplatin and pemetrexed in patients with advanced non-small-cell lung cancer and Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 2. *J Clin Oncol*. 2013;31:2849-53.
104. Переводчикова Н.И., Горбунова В.А. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. М.: Практическая медицина, 2015 [Perevodchikova NI, Gorbunova VA. Rukovodstvo po khimioterapii opukholevykh zabolevaniy. Moscow: Prakticheskaya meditsina, 2015 (in Russian)].
105. Gridelli C, Perrone F, Gallo C, et al. Chemotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: the Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) phase III randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95:362-72.
106. Corre R, Greillier L, Le Caer H, et al. Use of a comprehensive geriatric assessment for the management of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: the phase III randomized ESOgia-GFPC-GECP 08-02 study. *J Clin Oncol*. 2016;34:1476-83.
107. Henry HD, Costa I, Goldwasser F, et al. Randomised, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment skeletal metastases in patients with advanced cancer (excluded breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2011;29:1125-32.
108. Zatlouk P, Kanitz E, Magyar P, et al. Gemcitabine in locally advanced and metastatic non-small cell lung cancer: the Central European phase II study. *Lung Cancer*. 1998;22:243-50.
109. Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 2000;18:2354-62.
110. Fidiyas PM, Dakhil SR, Lyss AP, et al. Phase III study of immediate compared with delayed docetaxel after front-line therapy with gemcitabine plus carboplatin in advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27:591-8.
111. Hanna NH, Sheperd FA, Fossella FV, et al. Randomized phase III study of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2004;22:1589-97.
112. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyan NS, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with non-small-cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer*. 2004;100:2613-21.
113. Cardenal F, López-Cabrerizo MP, Antón A, et al. Randomized phase III study of gemcitabine-cisplatin versus etoposide-cisplatin in the treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 1999;17(1):12-8.
114. Chow E, Zeng L, Salvo N, et al. Update on the systematic review of palliative radiotherapy trials for bone metastases. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2012;24:112-24.
115. 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;375:1823-33. DOI:10.1056/NEJMoa1606774
116. Lopes G, Wu YL, Kudaba I, et al. Pembrolizumab versus platinum-based chemotherapy as first-line therapy for advanced/metastatic NSCLC with a PD-L1 tumor proportion score $\geq 1\%$: open-label, phase 3 KEYNOTE-042 study. *J Clin Oncol*. 2018;36(Suppl. 18).
117. Morrissey KM, Marchand M, Patel H, et al. Alternative dosing regimens for atezolizumab: an example of model-informed drug development in the postmarketing setting. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2019;84(6):1257-67. DOI:10.1007/s00280-019-03954-8
118. Spigel D, De Marinis F, Giaccone G, et al. IMpower110: Interim OS Analysis of a Phase III Study of Atezolizumab (atezo) vs Platinum-Based Chemotherapy (chemo) as 1L Treatment (tx) in PD-L1-selected NSCLC. ESMO 2019 (abstr:LBA78). *Ann Oncol*. 2019;30(Suppl. 5):v851-934. DOI:10.1093/annonc/mdz394
119. Herbst RS, de Marinis F, Giaccone G, et al. Clinical efficacy of Atezolizumab (Atezo) in biomarker subgroups by SP142, SP263 and 22C3 PD-L1 immunohistochemistry (IHC) assays and by blood tumor mutational burden (BTMB): results from the IMPOWER110 study. ESMO IO 2019 (abstr:LBA1).
120. Chou CH, Hsu LF. Model-based simulation to support the extended dosing regimens of atezolizumab. *Eur J Clin Pharmacol*. 2020 [online ahead of print]. DOI:10.1007/s00228-020-02980-3
121. Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *Lancet Oncol*. 2016;17(11):1497-508.
122. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(21):2040-51.
123. Hellman MD, Paz-Ares L, Caro RB, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381:2020-31.
124. Reck M, Ciuleanu TD, Dols MC, et al. Nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) + 2 cycles of platinum-doublet chemotherapy (chemo) vs 4 cycles chemo as first-line (1L) treatment (tx) for stage IV/recurrent non-small cell lung cancer (NSCLC): CheckMate 9LA. *J Clin Oncol*. 2020;38(15):9501.
125. Lala M, Li TR, de Alwis DP, et al. A six-weekly dosing schedule for pembrolizumab in patients with cancer based on evaluation using modelling and simulation. *Eur J Cancer*. 2020;131:68-75. DOI:10.1016/j.ejca.2020.02.016
126. Gandhi I, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018;378:2078-92.

127. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. Atezolizumab in first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med*. 2018;378:2288-301.
128. Sheperd FA, Dancy J, Ramlau R, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2000;18:2095-103.
129. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;373:123-35.
130. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;373:1627-39.
131. 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 randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;389:255-65.
132. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387:1540-50.
133. Herbst R, Garon E, Kim DW, et al. OA03.07 KEYNOTE-010: durable clinical benefit in patients with previously treated, PD-L1-expressing NSCLC who completed pembrolizumab. *J Thoracic Oncol*. 2017;12:254-5.
134. Long GV, Tykodi SS, Schneider JG, et al. Assessment of nivolumab exposure and clinical safety of 480 mg every 4 weeks flat-dosing schedule in patients with cancer. *Ann Oncol*. 2018;29(11):2208-13.
135. Garon E, Reck M, Rodríguez-Abreu D, et al. P3.02c-030 Use of a 200-Mg Fixed Dose of Pembrolizumab for the Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): Topic: IT/JTO. 2017;12(1):S:51290-91. DOI:10.1016/j.jtho.2016.11.1825
136. Novello S, Kaiser R, Mellengaard A, et al. Analysis of patient-reported outcomes from the LUME-Lung 1 trial: a randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase III study of second line nintedanib in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Eur J Cancer*. 2015;51:317-26.
137. Sculier JP, Lafitte JJ, Berghmans T, et al. A phase II trial testing gemcitabine as second-line chemotherapy for non-small-cell lung cancer. The European Lung Cancer Working Party. *Lung Cancer*. 2000;29:67-73.
138. Grohe C, Gleiber W, Haas S, et al. Nintedanib plus docetaxel after progression on immune checkpoint inhibitor therapy: insights from VARGADO, a prospective study in patients with lung adenocarcinoma. *Future Oncol*. 2019;15(23):2699-706. DOI:10.2217/fo-2019-0262
139. Ciuleanu T, Stelmakh L, Cinenas S, et al. Efficacy and safety of erlotinib versus chemotherapy in second-line treatment of patients with advanced, non-small-cell lung cancer with poor prognosis (TITAN): a randomised multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2012;13:300-8.
140. Karampeazis A, Voutsina A, Souglakos J, et al. Pemetrexed versus erlotinib in pretreated patients with advanced non-small cell lung cancer: a Hellenic Oncology Research Group (HORG) randomized phase 3 study. *Cancer*. 2013;119:2754-64.
141. Soria JC, Felip E, Cobo M, et al. Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16:897-907.
142. Ahn MJ, Kim SW, Cho BC, et al. Phase II study of Afatinib as third-line treatment for patients in Korea with stage IIIB/IV non-small cell lung cancer harboring wild-type EGFR. *Oncologist*. 2014;19(7):702-3.
143. Cho BC, Kim DW, Bearz A, et al. ASCEND-8 – a randomized phase I study ceritinib 450 mg or 600 mg taken with a low-fat meal versus 750 mg in fasted state in patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK) rearranged metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol*. 2017;12(9):1357-67. DOI:10.1016/j.jtho.2017.07.005
144. Inoue A, Kobayashi K, Usui K, et al. First-line gefitinib for patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations without indication for chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2009;27:1394-400.
145. Nakagawa K, Garon E, Seto T, et al. Ramucirumab plus erlotinib in patients with untreated, EGFR-mutated, advanced non-small-cell lung cancer (RELAY): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(12):1655-69.
146. Garon E, Ciuleanu TE, Arrieta O, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2014;384(9944):665-73.
147. Stinchcombe TE, Jänne PA, Wang X, et al. Effect of erlotinib plus bevacizumab vs erlotinib alone on progression-free survival in patients with advanced EGFR-mutant non-small cell lung cancer: A phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2019;5(10):1448-55. DOI:10.1001/jamaoncol.2019.1847
148. Riely GJ, Yu HA. EGFR: The Paradigm of an Oncogene-Driven Lung Cancer. *Clin Cancer Res*. 2015;21(10):2221-6. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-14-3154
149. 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.
150. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer*. 1981;47(1):207-14.
151. Burroto M, Manasanch EE, Wilkerson J, Fojo T. Gefitinib and erlotinib in metastatic non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of toxicity and efficacy of randomized clinical trials. *Oncologist*. 2015;20:400-10.
152. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol*. 2013;31:3327-34.
153. Cross DA, Ashton SE, Ghiorghiu S, et al. AZD9291 irreversible EGFR TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer. *Cancer Discov*. 2014;4:1046-61.
154. 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.
155. Shaw AT, Ou SH, Bang YJ, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2014;371:1963-71.
156. Shaw AT, Yeap BY, Solomon BJ, et al. Impact of crizotinib on survival in patients with advanced, ALK-positive NSCLC compared with historical controls [abstract]. *J Clin Oncol*. 2011;29(Suppl. 15):7507.
157. Mok T, Camidge DR, Gadgeel SM, et al. Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naïve advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study. *Ann Oncol*. 2020;31(8):1056-64. DOI:10.1016/j.annonc.2020.04.478
158. Moro-Sibilot D, Faivre L, Zalcman G, et al. Crizotinib in patients with advanced ROS1-rearranged non-small cell lung cancer (NSCLC). Preliminary results of the ACSE phase II trial. *J Clin Oncol*. 2015;33:abstr8065.
159. Mazieres J, Zalcman G, Crino L, et al. Crizotinib therapy for advanced lung adenocarcinoma and a ROS1 rearrangement: results from the EUROS1 cohort. *J Clin Oncol*. 2015;33:992-9.
160. Pan J. Dabrafenib Plus Trametinib for BRAF V600E-Mutant Non-small Cell Lung Cancer: A Patient Case Report. *Clin Drug Investig*. 2019;39:1003-7.
161. Planchard D, Smit EF, Groen HJM, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18:1307-6.
162. Planchard D, Besse B, Groen HJM, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(7):984-93.
163. Planchard D, Smit EF, Groen HJM, et al. Updated survival of patients (pts) with previously treated BRAF V600E-mutant advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) who received dabrafenib (D) or D+ trametinib (T) in the phase II BRF113928 study. *J Clin Oncol*. 2017;35(Suppl.):abstr9075.
164. Butts CA, Ding K, Seymour L, et al. Randomized phase III trial of vinorelbine plus cisplatin compared with observation in completely resected stage IB and II non-small-cell lung cancer: updated survival analysis of JBR-10. *J Clin Oncol*. 2010;28:29-34.
165. Sandler A, Yi J, Dahlberg S, et al. Treatment outcomes by tumor histology in Eastern Cooperative Group Study E4599 of bevacizumab with paclitaxel/carboplatin for advanced non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2010;5:1416-23.
166. Yang B, Lee H, Um SW, et al. Incidence of brain metastasis in lung adenocarcinoma at initial diagnosis on the basis of stage and genetic alterations. *Lung Cancer*. 2019;129:28-34.
167. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med*. 1990;322:494-500.
168. Noordijk EM, Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, et al. The choice of treatment of single brain metastasis should be based on extracranial tumor activity and age. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1994;29:711-7.
169. Sahgal A, Aoyama H, Kocher M, et al. Phase 3 trials of stereotactic radiosurgery with or without whole-brain radiation therapy for 1 to 4 brain metastases: individual patient data of meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;91:710-7.
170. Priestman TJ, Dunn J, Brada M, et al. Final results of the Royal College of Radiologists' Trial comparing two different radiotherapy schedules in the treatment of cerebral metastases. *Clin Oncol*. 1996;8:308-15.
171. Batchelor T, DeAngelis LM. Medical management of cerebral metastases. *Neurosurg Clin North Am*. 1996;7:435-46.
172. Naruke T. Lymph node metastasis of lung cancer and associated surgery. *Asian Med J*. 1990;33(12):668-77.
173. Paul S, Altorki NK, Sheng S, et al. Thoracoscopic lobectomy is associated with lower morbidity than open lobectomy: a propensity-matched analysis from the STS Database. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;139:366-78.
174. Scott WJ, Allen MS, Darling G, et al. Video-assisted thoracic surgery versus open lobectomy for lung cancer: a secondary analysis of data from the American College of Surgeons Oncology Group Z0030 randomised clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;139:976-81.
175. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomised trial of lobectomy versus limited resection for T1N0 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 1995;60:615-22.
176. Schreiber D, Rineer J, Weedon J, et al. Survival outcomes with the use of surgery in limited-stage small cell lung cancer: should its role be re-evaluated? *Cancer*. 2010;116(5):1350-7.
177. Мелкоклеточный рак легкого. Под ред. М.Б. Бычкова. М.: Фармарус принт Медиа, 2013 [Мелкоклеточный рак легкого. Под ред. М.В. Бычкова. Ed. by MB Bychkov. Moscow: Farmarus print Media, 2013 (in Russian)].

178. De Ruyscher D, Pijls-Johannesma M, Vansteenkiste J, et al. Systematic review and meta-analysis of randomised, controlled trials of the timing of chest radiotherapy in patients with limited-stage, small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2006;17:543-52.
179. Turrisi AT, Kim K, Blum R, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med*. 1999;340:265-71.
180. Zatloukal P, Cardenal F, Szczesna A, et al. A multicenter international randomized phase III study comparing cisplatin in combination with irinotecan or etoposide in previously untreated small-cell lung cancer patients with extensive disease. *Ann Oncol*. 2010;21(9):1810-6.
181. 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(14):1692-8.
182. Horn L, Mansfeld 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.
183. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N. 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(Suppl. 15):9002. DOI:10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.9002
184. Chen Y, Paz-Ares L, Dvorkin M, et al. First-line durvalumab plus platinum-etoposide in ES-SCLC (CASPIAN): Impact of brain metastases on treatment patterns and outcomes. *J Clin Oncol*. 2020;38(Suppl. 15):9068. DOI:10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.9068
185. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Small Cell Lung Cancer. Version 3.2020. 2020. Available at: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/scl.pdf.
186. Von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA, Fields SZ. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 1999;17(2):658-67.
187. Morise M, Niho S, Umemura S, et al. Low-dose irinotecan as a second-line chemotherapy for recurrent small cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2014;44(9):846-51. DOI:10.1093/jcco/hyu094
188. Yamamoto N, Tsurutani J, Yoshimura N, et al. Phase II study of weekly paclitaxel for relapsed and refractory small cell lung cancer. *Anticancer Res*. 2006;26(18):777-81.
189. Smit E, Fokkema E, Biesma B, et al. A phase II study of paclitaxel in heavily pretreated patients with small-cell lung cancer. *Br J Cancer*. 1998;77(2):347-51.
190. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, et al.; EORTC Radiation Oncology Group and Lung Cancer Group. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2007;357(7):664-72.
191. Slotman BJ, van Tinteren H, Praag JO, et al. Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385:36-42.
192. Sommer MS, Trier K, Vibe-Petersen J, et al. Perioperative rehabilitation in operation for lung cancer (PROLUCA) – rationale and design. *BMC Cancer*. 2014;14:404. DOI:10.1186/1471-2407-14-404
193. Sebio R, Yáñez-Brage MI, Giménez-Moolhuyzen E, et al. Impact of a pre-operative pulmonary rehabilitation program on functional performance in patients undergoing video-assisted thoracic surgery for lung cancer. *Arch Bronconeumol*. 2016;52(5):231-2.
194. Sebio GR, Yáñez Brage MI, Giménez Moolhuyzen E, et al. Functional and postoperative outcomes after preoperative exercise training in patients with lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2016;23(3):486-97.
195. Barassi G, Bellomo RG, Di Iulio A, et al. Preoperative rehabilitation in lung cancer patients: yoga approach. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1096:19-29.
196. Rogers LJ, Bleetman D, Messenger DE, et al. The impact of enhanced recovery after surgery (ERAS) protocol compliance on morbidity from resection for primary lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;155(4):1843-52.
197. Li S, Zhou K, Che G, et al. Enhanced recovery programs in lung cancer surgery: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer Manag Res*. 2017;9:657-70. DOI:10.2147/CMAR.S150500
198. Deng GE, Rausch SM, Jones LW, et al. Complementary therapies and integrative medicine in lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2013;143(Suppl. 5):e420S-36S.
199. Imperatori A, Grande A, Castiglioni M, et al. Chest pain control with kinesiology taping after lobectomy for lung cancer: initial results of a randomized placebo-controlled study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2016;23:223-30.
200. Park H, Park J, Woo SY, et al. Effect of high-frequency chest wall oscillation on pulmonary function after pulmonary lobectomy for non-small cell lung cancer. *Crit Care Med*. 2012;40(9):2583-9.
201. Dhillon HM, van der Ploeg HP, Bell ML, et al. The impact of physical activity on fatigue and quality of life in lung cancer patients: a randomised controlled trial protocol. *BMC Cancer*. 2012;12:572.
202. Schmitz KH, Courneya KS, Matthews C, et al. American College of Sports Medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors. *Med Sci Sports Exerc*. 2010;42:1409-26.
203. Janssen SM, Abbink JJ, Lindeboom R, Vliet Vlieland TP. Outcomes of pulmonary rehabilitation after treatment for non-small cell lung cancer stages I to IIIa: an observational study. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2017;37(1):65-71.
204. Sun V, Raz DJ, Ruel N, et al. A multimedia self-management intervention to prepare cancer patients and family caregivers for lung surgery and postoperative recovery. *Clin Lung Cancer*. 2017;18(3):e151-9.
205. Batty GD, Russ TC, Stamatakis E, Kivimäki M. Psychological distress in relation to site specific cancer mortality: pooling of unpublished data from 16 prospective cohort studies. *BMJ*. 2017;356:j108.
206. Luszczynska A, Pawłowska I, Cieslak R, et al. Social support and quality of life among lung cancer patients: a systematic review. *Psychooncology*. 2013;22(10):2160-8.
207. Li M, Kennedy E, Byrne N, et al. Systematic review and meta-analysis of collaborative care interventions for depression in patients with cancer. *Psychooncology*. 2017;26:573-87.
208. Rivas-Perez H, Nana-Sinkam P. Integrating pulmonary rehabilitation into the multidisciplinary management of lung cancer: a review. *Respir Med*. 2015;109(4):437-42.
209. Andrea L, Kollasch J, Vandenberg J, et al. A home-based exercise program to improve function, fatigue, and sleep quality in patients with stage IV lung and colorectal cancer: a randomized controlled trial. *J Pain Symptom Manage*. 2013;45:811-21.
210. Hilliard RE. Music therapy in hospice and palliative care: a review of the empirical data. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2005;2(2):173-8.
211. Chen HY, Li SG, Cho WCS, Zhang ZJ. The role of acupoint stimulation as an adjunct therapy for lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Complement Altern Med*. 2013;13:362.
212. Streckmann F, Zopf EM, Lehmann HC, et al. Exercise intervention studies in patients with peripheral neuropathy: a systematic review. *Sports Med*. 2014;44:1289-304.
213. Muzi JL, Look RM, Turner C, et al. Low-level laser therapy for chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *J Clin Oncol*. 2012;30(Suppl. 15):9019.
214. Rick O, von Hehn U, Mikus E, et al. Magnetic field therapy in patients with cytostatics-induced polyneuropathy: A prospective randomized placebo-controlled phase-III study. *Bioelectromagnetics*. 2016;38(2):85-94.
215. Kiliç M, Livanelioglu A, Yildirim SA, Tan E. Effects of transcutaneous electrical nerve stimulation in patients with peripheral and central neuropathic pain. *J Rehabil Med*. 2014;46(5):454-60.
216. Oberoi S, Zamperlini-Netto G, Beyene J, et al. Effect of prophylactic low level laser therapy on oral mucositis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(9):e107418.
217. Ross M, Fischer-Carlidge E. Scalp cooling: a literature review of efficacy, safety, and tolerability for chemotherapy-induced alopecia. *Clin J Oncol Nurs*. 2017;21(2):226-33.
218. Hetkamp M, Bender J, Rheindorf N, et al. A Systematic Review of the Effect of Neurofeedback in Cancer Patients. *Integr Cancer Ther*. 2019;18:1534735419832361. DOI:10.1177/1534735419832361
219. Bade BC, Thomas DD, Scott JB, Silvestri GA. Increasing physical activity and exercise in lung cancer: reviewing safety, benefits, and application. *J Thorac Oncol*. 2015;10(6):861-71.
220. 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.
221. Williams S, Dale J. The effectiveness of treatment for depression/depressive symptoms in adults with cancer: a systematic review. *Br J Cancer*. 2006;94:372-90.
222. Karnofsky DA, Burchenal JH. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: Evaluation of chemotherapeutic agents. Ed. by C MacLeod. New York: Columbia University Press, 1949.
223. Hendriks LEL, Hermans BCM, Marieke van den Beuken-van Everdingen HJ, et al. Effect of bisphosphonates, denosumab, and radioisotopes on bone pain and quality of life in patients with non-small cell lung cancer and bone metastases: A systematic review. *J Thorac Oncol*. 2016;11(2):155-73.
224. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2006;355:2542-50.
225. Garassino M, Martelli O, Broggin M, et al. Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(10):981-8.

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

К.К. Лактионов, Е.В. Артамонова, Т.Н. Борисова, В.В. Бредер, Ю.М. Бычков, Л.Ю. Владимирова, Н.М. Волков, С.М. Ергян, А.С. Жабина, П.В. Кононец, А.Е. Кузьминов, Е.В. Левченко, О.А. Малихова, Д.Т. Маринов, С.В. Миллер, Ф.В. Моисеенко, В.В. Мочальникова, С.Н. Новиков, О.В. Пикин, Е.В. Реутова, Е.О. Родионов, Д.Д. Сакаева, А.И. Семенова, А.В. Смолин, В.М. Сотников, С.А. Тузиков, И.Н. Туркин, И.Е. Тюрин, В.Д. Чхиквадзе, К.И. Колбанов, А.В. Черниченко, А.А. Феденко, Е.В. Филоненко

Блок по организации медицинской помощи

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

Блок по медицинской реабилитации

А.В. Бутенко, И.Р. Гильмутдинова, И.В. Гриднева, М.А. Еремускин, М.А. Зернова, Б.С. Каспаров, Д.В. Ковлен, К.О. Кондратьева, Т.В. Кончугова, С.Б. Короткова, А.А. Крутов, О.А. Обухова, Г.Н. Пономаренко, Т.Ю. Семиглазова, А.М. Степанова, Г.А. Ткаченко, Е.В. Филоненко, М.М. Хуламуханова

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

- врачи-онкологи;
- врачи-хирурги;
- врачи-радиологи;
- врачи-радиотерапевты;
- врачи-генетики.

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств: поиск в электронных базах данных, анализ современных научных разработок по проблеме РЛ в Российской Федерации и за рубежом, обобщение практического опыта российских и зарубежных специалистов.

Метод, использованный для формулирования рекомендаций, – консенсус экспертов.

Экономический анализ: анализ стоимости не проводился, и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Методы валидации рекомендаций:

- внешняя экспертная оценка;
- внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций

Настоящие рекомендации в предварительной версии рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей-онкологов первичного звена в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценка важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики.

Комментарии экспертов тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался, и вносимые в рекомендации изменения регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

Консультации и экспертная оценка

Проект рекомендаций рецензирован также независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Порядок обновления клинических рекомендаций

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже 1 раза в 3 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 клиническим рекомендациям, но не чаще 1 раза в 6 мес.

Шкала оценки УДД для методов диагностики (диагностических вмешательств) 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
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Шкала оценки УДД для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)
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
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

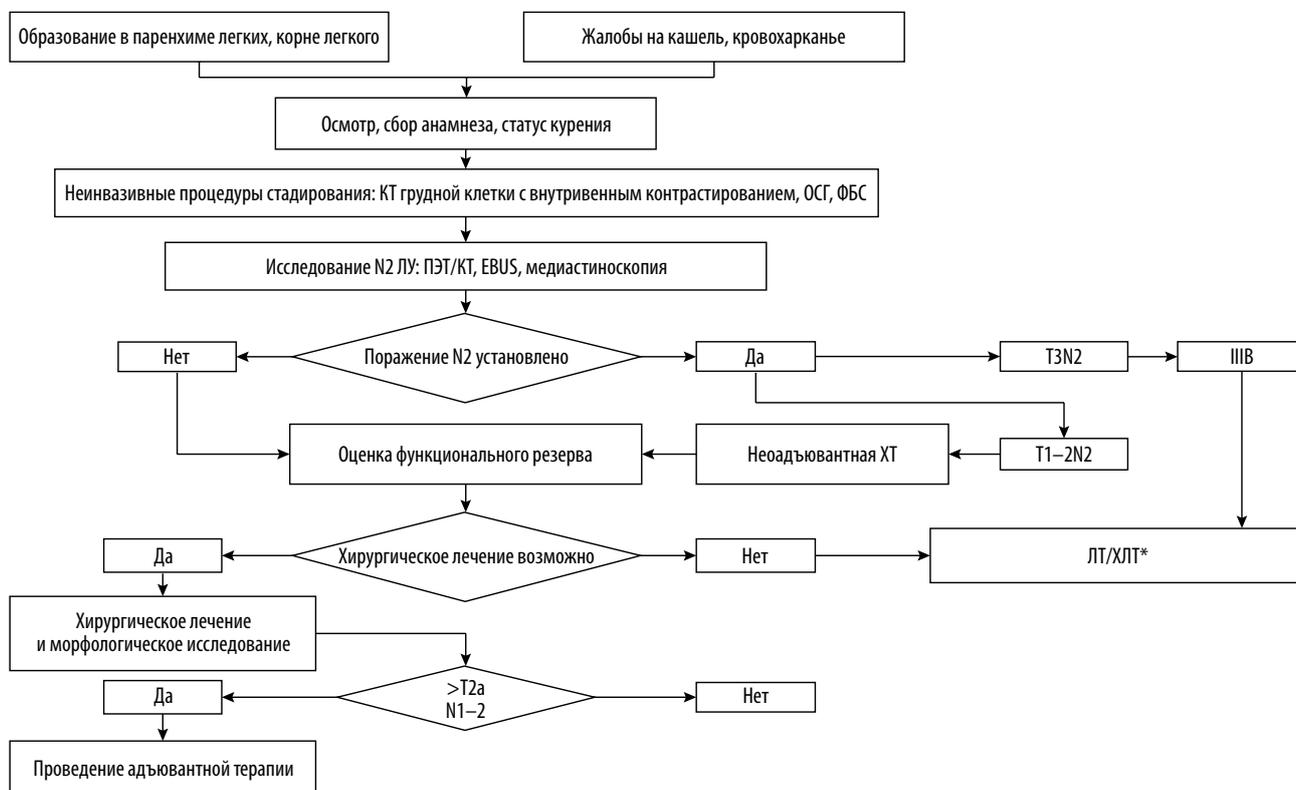
Шкала оценки УУР для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)
Scale for assessing the strength of recommendations for prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation methods (prevention, diagnosis, treatment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

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация: все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам согласованы
B	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 согласованы
C	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]

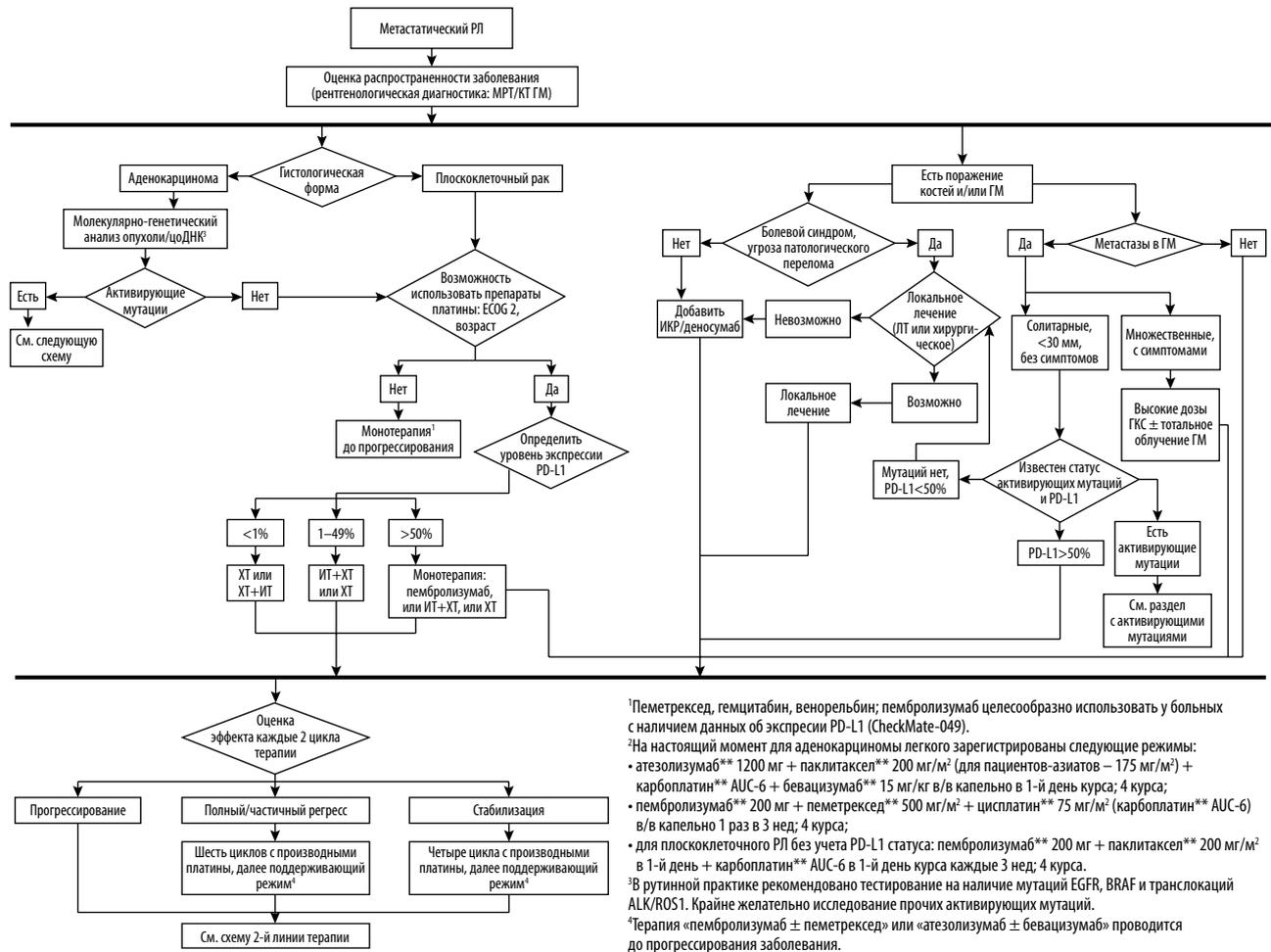
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

Актуальные инструкции к лекарственным препаратам, упоминаемым в данных клинических рекомендациях, можно найти в Государственном реестре лекарственных средств, размещенном на сайте Минздрава России: <http://grls.rosminzdrav.ru>.

Приложение Б. Алгоритмы действий врача



*Пациентам с I стадией НМРЛ при функциональности, высоком риске хирургических осложнений или отказе пациента от хирургического лечения рекомендуется радикальная ЛТ. При II стадии заболевания в случае невозможности проведения хирургического лечения рекомендуются ХТ, ХЛТ или ЛТ. При T1-2N0 стадии в случае невозможности проведения хирургического лечения возможно проведение стереотаксической гипотаксической радиотерапии с использованием крупных доз за фракцию (РОД 12 Гр, СОД 48-56 Гр).



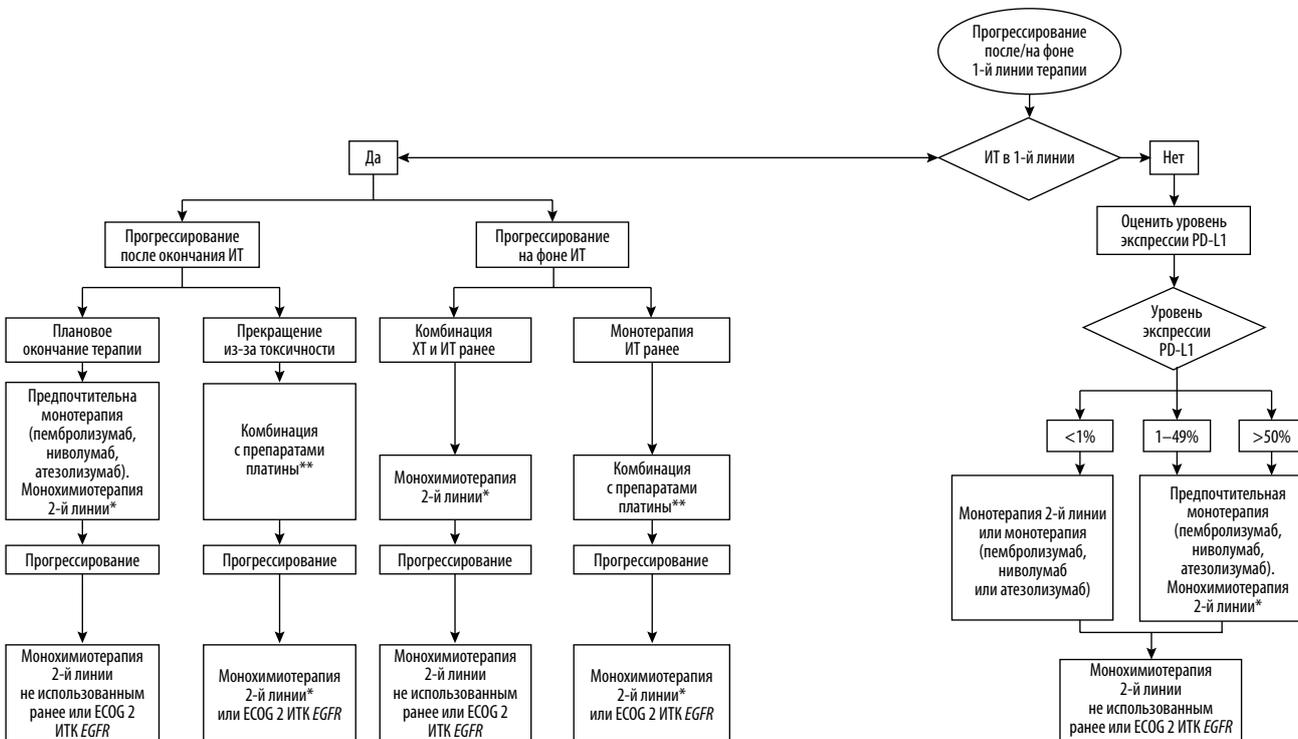
¹Пемтрескед, гемцитабин, венорельбин; пембролизумаб целесообразно использовать у больных с наличием данных об экспрессии PD-L1 (CheckMate-049).

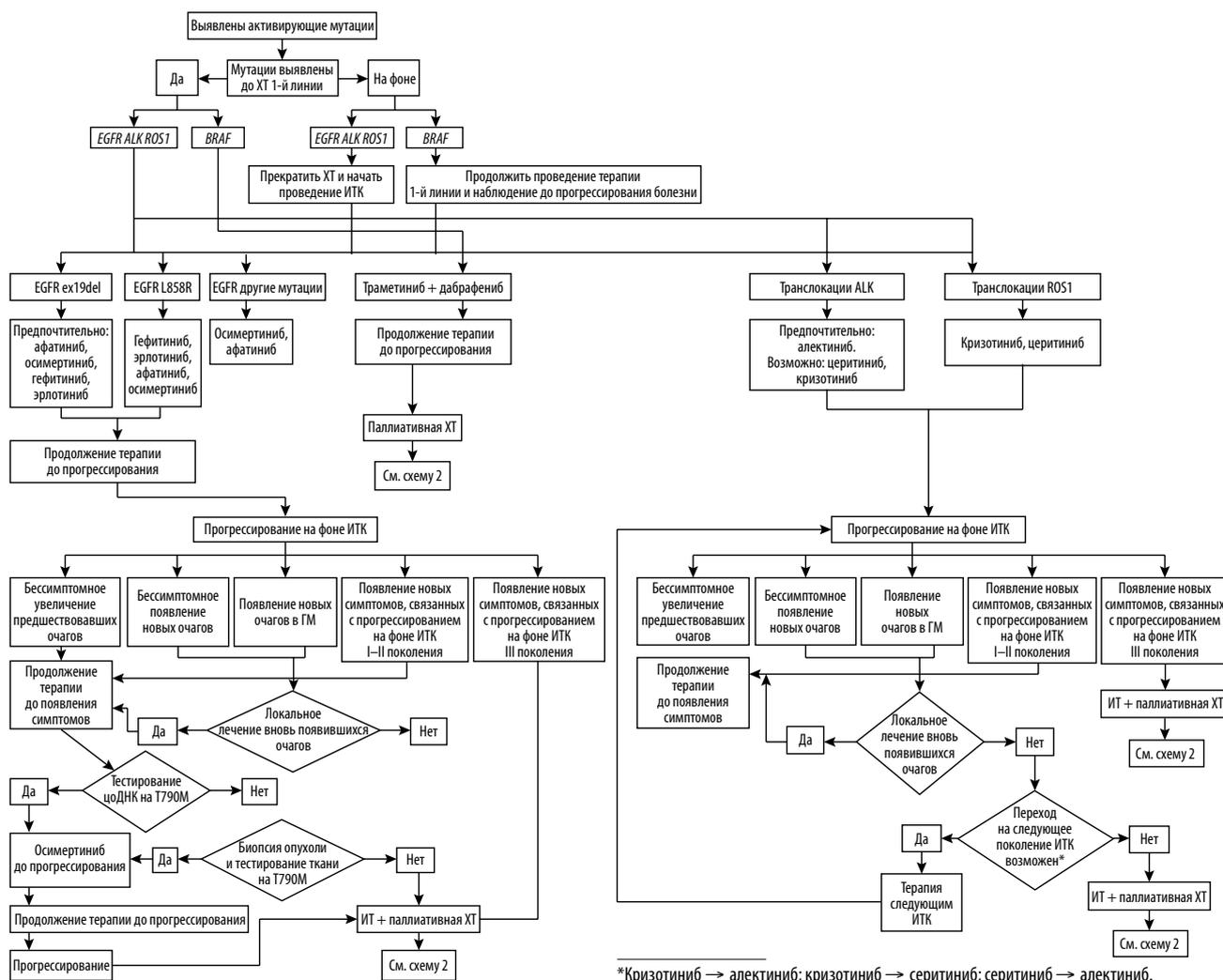
²На настоящий момент для аденокарциномы легкого зарегистрированы следующие режимы:

- атезолизумаб** 1200 мг + паклитаксел** 200 мг/м² (для пациентов-азиатов – 175 мг/м²) + карбоплатин** АUC-6 + бевацизумаб** 15 мг/кг в/в капельно в 1-й день курса; 4 курса;
- пембролизумаб** 200 мг + пемтрескед** 500 мг/м² + цисплатин** 75 мг/м² (карбоплатин** АUC-6) в/в капельно 1 раз в 3 нед; 4 курса;
- для плоскоклеточного РЛ без учета PD-L1 статуса: пембролизумаб** 200 мг + паклитаксел** 200 мг/м² в 1-й день + карбоплатин** АUC-6 в 1-й день курса каждые 3 нед; 4 курса.

³В рутинной практике рекомендовано тестирование на наличие мутаций EGFR, BRAF и транслокаций ALK/ROS1. Крайне желательно исследование прочих активирующих мутаций.

⁴Терапия «пембролизумаб ± пемтрескед» или «атезолизумаб ± бевацизумаб» проводится до прогрессирования заболевания.





*Кризотиниб → алектиниб; кризотиниб → серитиниб; серитиниб → алектиниб.

Приложение В. Информация для пациента

Рекомендации врача-онколога (специалиста по ХТ) при осложнениях ХТ для пациентов:

- **при повышении температуры тела до $\geq 38^{\circ}\text{C}$:**
 - начать прием антибиотиков по назначению врача;
 - провести клинический анализ крови.
- **при стоматите:**
 - механически и термически щадящая диета;
 - частое (каждый час) полоскание рта отварами ромашки, шалфея, коры дуба, смазывание рта облепиховым (персиковым) маслом;
 - обработка полости рта (по рекомендации врача).

- **при диарее:**
 - исключить жирное, острое, копченое, сладкое, молочное, клетчатку; можно нежирное мясо, мучное, кисломолочное, рисовый отвар; показано обильное питье;
 - принимать препараты по назначению врача.
- **при тошноте:**
 - принимать препараты, назначенные врачом.

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

Приложение Г1. Шкала Карновского

Название на русском языке: шкала Карновского [222].

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. Ed. by C MacLeod. New York: Columbia University Press, 1949.

Тип: шкала оценки.

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

Содержание (шаблон):

Процент по шкале	Состояние онкологического больного
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 больной. Необходимы госпитализация и активное лечение
10	Умиравший
0	Смерть

Ключ (интерпретация): приведен в самой шкале.

Приложение Г2. Визуально-аналоговая шкала оценки болевого синдрома

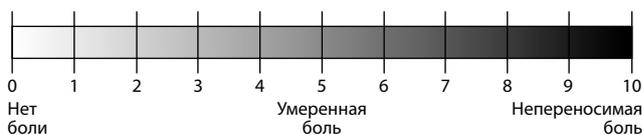
Название на русском языке: визуально-аналоговая шкала оценки болевого синдрома.

Оригинальное название: The Numeric Pain Rating Scale Instructions.

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): <https://www.sralab.org/rehabilitation-measures/numeric-pain-rating-scale>; McCaffery M, Beebe A. Pain: clinical manual for nursing practice. St. Louis: C.V. Mosby, 1989.

Тип: шкала оценки

Назначение: описать уровень болевого синдрома у пациента.



Инструкция: пациенту предлагается отметить на линии 10 см степень выраженности боли по шкале от 0 до 10.

Ключ: 1–3 балла – слабая боль; 4–7 баллов – умеренная боль; более 8 баллов – сильная боль.

Приложение Г3. Шкала оценки тяжести состояния пациента по версии Всемирной организации здравоохранения/ECOG

Название на русском языке: шкала оценки тяжести состояния пациента по версии Всемирной организации здравоохранения/ECOG [223].

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

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

Тип: шкала оценки.

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

Содержание:

Балл	Уровень функционирования пациента
0	Пациент полностью активен, способен выполнять все так, как и до заболевания
1	Пациент не способен выполнять тяжелую работу, но может выполнять легкую или сидячую (например, легкую домашнюю или канцелярскую работу)
2	Пациент лечится амбулаторно, способен к самообслуживанию, но не может выполнять работу. Более 50% времени бодрствования проводит активно – в вертикальном положении
3	Пациент способен лишь к ограниченному самообслуживанию, проводит в кресле или постели более 50% времени бодрствования
4	Инвалид, совершенно не способен к самообслуживанию, прикован к креслу или постели
5	Пациент мертв

Ключ (интерпретация): приведен в самой шкале.



АВЕГРА® БИОКАД

бевацизумаб

Расширяя горизонты современной терапии

- ≡ Первый зарегистрированный российский биоаналог бевацизумаба **,*
- ≡ Доказанная терапевтическая эквивалентность*

Реклама

* Орлов С.В., с соавт., «Исследования и практика в медицине», №4, 2015, т.2, с. 132-136

** ГРЛС

RU.AVEG.00021.24.02.2021

BIOSCAD
Biotechnology Company

Адрес

191186, Россия, Санкт-Петербург,
ул. Итальянская, д.17, лит. А

Контакты

8 (812) 380-49-33
www.biocad.ru



Исследование ELEVATE-RR – первое сравнительное исследование ингибиторов тирозинкиназы Брутона (акалабрутиниба и ибрутиниба) у пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом высокого риска, ранее получавших терапию

17 сентября 2021 г., Москва

Резолюция

ЭКСПЕРТНЫЙ СОВЕТ

Т.Е. Бялик¹, В.И. Воробьев², В.А. Ионин^{3,4}, Л. Исебер⁵, К.Д. Капланов², Л.П. Менделеева⁶, Е.А. Никитин⁷, В.В. Птушкин^{8,9}, О.С. Самойлова¹⁰, Е.А. Стадник³

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

⁵Онкологический центр Тулузы, Тулуза, Франция;

⁶ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Россия;

⁷ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

⁸ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва, Россия;

¹⁰ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород, Россия

Информация об авторах / Information about the authors

Бялик Татьяна Евгеньевна – канд. мед. наук, врач-гематолог, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

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

Воробьев Владимир Иванович – канд. мед. наук, зав. отд.-нием трансплантаций ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина»

Vladimir I. Vorob'ev – Cand. Sci. (Med.), Botkin City Clinical Hospital

Ионин Валерий Александрович – канд. мед. наук, врач-кардиолог, доц. каф. терапии факультетской им. Г.Ф. Ланга ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова», ст. науч. сотр. НИЛ метаболического синдрома ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»

Valerii A. Ionin – Cand. Sci. (Med.), Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Almazov National Medical Research Centre

Исебер Лоик – проф., гематолог, Институт рака Тулузского университета – Онкополис. ORCID: 0000-0003-4102-7261

Loic Ysebaert – M.D., Prof., Toulouse University Cancer Institute – Oncopole. ORCID: 0000-0003-4102-7261

Капланов Камил Даниялович – канд. мед. наук, зав. отд.-нием гематологии №11 ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина». ORCID: 0000-0001-6574-0518

Kamil D. Kaplanov – Cand. Sci. (Med.), Botkin City Clinical Hospital. ORCID: 0000-0001-6574-0518

Менделеева Лариса Павловна – д-р мед. наук, проф., рук. управления по научной и образовательной работе, зав. отд. химиотерапии парапротеинемических гемобластозов ФГБУ НМИЦГ. ORCID: 0000-0002-4966-8146

Larisa P. Mendeleeva – D. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Hematology. ORCID: 0000-0002-4966-8146

Никитин Евгений Александрович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. гематологии ФГБОУ ДПО РМАНПО

Evgenii A. Nikitin – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Птушкин Вадим Вадимович – д-р мед. наук, проф., проф. каф. онкологии, гематологии и лучевой терапии ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», зав. отд. инновационных методов лечения подростков и взрослых ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева», гл. внештат. специалист гематолог Департамента здравоохранения г. Москвы. ORCID: 0000-0002-9368-6050

Vadim V. Ptushkin – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. ORCID: 0000-0002-9368-6050

Самойлова Ольга Сергеевна – канд. мед. наук, врач-гематолог, зав. гематологическим отд.-нием ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко», гл. внештат. гематолог Приволжского федерального округа

Olga S. Samoilova – Cand. Sci. (Med.), Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital

Стадник Елена Александровна – канд. мед. наук, врач-гематолог, доц. каф. факультетской терапии ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова»

Elena A. Stadnik – Cand. Sci. (Med.), Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

Аннотация

За последние десятилетия отмечается значительное расширение возможностей лечения пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом (ХЛЛ) за счет появления ингибиторов тирозинкиназы Брутона (ТКБ), что позволило изменить подходы в терапии ХЛЛ. Ибрутиниб стал первым ингибитором ТКБ, одобренным для лечения ХЛЛ, однако такие нежелательные явления, как фибрилляция предсердий и артериальная гипертензия, могут ограничивать применение ибрутиниба. В первом прямом сравнительном исследовании акалабрутиниба и ибрутиниба ELEVATE-RR акалабрутиниб продемонстрировал преимущество по безопасности при сопоставимой эффективности двух ингибиторов ТКБ. У пациентов, получавших акалабрутиниб, статистически достоверно реже наблюдались фибрилляции предсердий/трепетания предсердий любой степени (9,4% vs 16,0%; $p=0,023$). Артериальная гипертензия как любой степени (9,4% vs 23,2%), так и ≥ 3 степени (4,1% vs 9,1%) статистически достоверно реже встречалась в группе акалабрутиниба. Нежелательные явления были причиной прекращения терапии у 14,7% пациентов в группе акалабрутиниба в сравнении с 21,3% в группе ибрутиниба. На основании результатов исследования ELEVATE-RR акалабрутиниб может рассматриваться как препарат выбора в классе ингибиторов ТКБ для терапии пациентов с ХЛЛ, в том числе с сердечно-сосудистыми заболеваниями и риском их развития.

Ключевые слова: хронический лимфоцитарный лейкоз, ингибиторы тирозинкиназы Брутона, таргетная терапия, акалабрутиниб

Для цитирования: Бялик Т.Е., Воробьев В.И., Ионин В.А., Исебер Л., Капланов К.Д., Менделеева Л.П., Никитин Е.А., Птушкин В.В., Самойлова О.С., Стадник Е.А. Исследование ELEVATE-RR – первое сравнительное исследование ингибиторов тирозинкиназы Брутона (акалабрутиниба и ибрутиниба) у пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом высокого риска, ранее получавших терапию. Резолюция. Современная Онкология. 2021; 23 (3): 404–406.

DOI: 10.26442/18151434.2021.3.201207

NEWS

ELEVATE-RR – first head-to-head trial of acalabrutinib versus ibrutinib in previously treated high risk chronic lymphocytic leukemia

September 17, 2021, Moscow
Resolution

EXPERT BOARD

Tatiana E. Bialik¹, Vladimir I. Vorob'ev², Valerii A. Ionin^{3,4}, Loic Ysebaert⁵, Kamil D. Kaplanov², Larisa P. Mendeleeva⁶, Evgenii A. Nikitin⁷, Vadim V. Ptushkin^{8,9}, Olga S. Samoilova¹⁰, Elena A. Stadnik³

¹Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

²Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

³Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

⁴Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia;

⁵Toulouse Cancer Center, Toulouse, France;

⁶National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia;

⁷Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

⁸Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

⁹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia;

¹⁰Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital, Nizhny Novgorod, Russia

Abstract

Over the past decades, there has been a significant expansion of the treatment options for patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) due to Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitors, which changed approaches in CLL therapy. Ibrutinib was the first BTK inhibitor approved for CLL treatment, but adverse events such as atrial fibrillation and hypertension may limit the use of ibrutinib. In the first head-to-head trial of acalabrutinib and ibrutinib ELEVATE-RR, acalabrutinib was statistically superior to ibrutinib in all-grade atrial fibrillation/flutter (9.4% vs 16.0%; $p=0.023$). In all-grade arterial hypertension (9.4% vs 23.2%) and grade ≥ 3 (4.1% vs 9.1%) acalabrutinib was statistically superior to ibrutinib. Acalabrutinib demonstrated fewer discontinuations due to adverse events (14.7%) vs ibrutinib (21.3%). Based on ELEVATE-RR results acalabrutinib should be considered as a drug of choice among BTK inhibitors for CLL patients, including patients with cardiovascular diseases and risks of cardiovascular diseases.

Keywords: chronic lymphocytic leukemia, Bruton's tyrosine kinase inhibitors, target therapy, acalabrutinib

For citation: Bialik TE, Vorob'ev VI, Ionin VA, Ysebaert L, Kaplanov KD, Mendeleeva LP, Nikitin EA, Ptushkin VV, Samoilova OS, Stadnik EA. ELEVATE-RR – first head-to-head trial of acalabrutinib versus ibrutinib in previously treated high risk chronic lymphocytic leukemia. Resolution. Journal of Modern Oncology. 2021; 23 (3): 404–406. DOI: 10.26442/18151434.2021.3.201207

В последние десятилетия отмечается значительное расширение возможностей лечения онкогематологических пациентов, в частности с хроническим лимфоцитарным лейкозом (ХЛЛ), за счет появления новых препаратов [1–3]. Ингибиторы тирозинкиназы Брутона (ТКБ) позволили изменить подходы в терапии ХЛЛ. Ибрутиниб стал первым ингибитором ТКБ, одобренным для такой группы пациентов [1]. Однако кардиотоксичность является известным нежелательным проявлением терапии ибрутинибом, вероятно, за счет взаимодействия с Р3К и ТЕС-киназами, отвечающими за кардиопротекцию [4, 5]. По данным систематического обзора и метаанализа, ибрутиниб показал повышенный риск фибрилляции предсердий (ФП) и артериальной гипертензии [6]. ФП ассоциируется с повышенным риском смерти от всех причин, в том числе сердечно-сосудистой смерти, включая инсульт [7]. В то же время терапия ФП у пациентов с ХЛЛ может представлять большие сложности, особенно у пожилых пациентов со значимой сопутствующей патологией. Антикоагулянтная терапия с целью предотвращения тромбоэмболического инсульта остается важным компонентом терапии ФП, выбор которой усложняется при сопутствующем применении ибрутиниба у пациентов с ХЛЛ [8].

Акалабрутиниб является новым высокоселективным ингибитором ТКБ II поколения. Этот препарат в отличие от ибрутиниба в меньшей степени связывается с мишенями EGFR, ITK или TESC [1, 9].

На международном конгрессе Американского общества клинической онкологии в июне 2021 г. представлены первые данные исследования ELEVATE-RR – прямого сравнительного исследования двух ингибиторов ТКБ (акалабрутиниба и ибрутиниба) у пациентов с рецидивным/рефрактерным ХЛЛ высокого риска (n=533) [10]. Первичная конечная точка в исследовании определена как не меньшая эффективность относительно влияния на выживаемость без прогрессирования в сравнении с ибрутинибом на основании оценки независимого комитета. Вторичные конечные точки в исследовании включали показатели безопасности и эффективности терапии: частота случаев ФП/трепетания предсердий (ТП) любой степени, частота случаев развития инфекций ≥ 3 -й степени тяжести, частота синдрома Рихтера, общая выживаемость. Медиана наблюдения в исследовании составила 40,9 мес [10, 11].

Результаты исследования ELEVATE-RR подтвердили сопоставимую эффективность акалабрутиниба и ибрутиниба: медиана выживаемости без прогрессирования составила 38,4 мес в обеих группах (отношение рисков 1,00, 95% доверительный интервал – ДИ 0,79–1,27). Частота общего отве-

та, по оценке независимого комитета, составила 81,0% (95% ДИ 75,8–85,2) в группе акалабрутиниба и 77,0% (95% ДИ 71,5–81,6) в группе ибрутиниба. Медиана общей выживаемости не была достигнута в обеих группах (отношение рисков 0,82, 95% ДИ 0,59–1,15) [10, 11].

У пациентов, получавших акалабрутиниб, статистически достоверно реже наблюдались ФП/ТП любой степени (9,4% vs 16,0%; $p=0,023$). Следует отметить, что частота случаев ФП/ТП среди пациентов без ФП/ТП в анамнезе была ниже в группе акалабрутиниба и составила 6,2% в сравнении с 14,9% в группе ибрутиниба. Ни одного эпизода желудочковой аритмии не было выявлено в группе акалабрутиниба. У 1 пациента, получавшего лечение ибрутинибом, отмечалась желудочковая тахикардия 4-й степени [10, 11]. Артериальная гипертензия как любой степени (9,4% vs 23,2%), так и ≥ 3 -й степени (4,1% vs 9,1%) статистически достоверно реже встречалась в группе акалабрутиниба. Частота кровотечений в группе акалабрутиниба составила 38% в сравнении с 51,3% у пациентов, получавших терапию ибрутинибом [10, 11].

У пациентов в группе акалабрутиниба реже встречались такие нежелательные явления любой степени, как диарея (акалабрутиниб – 34,6%, ибрутиниб – 46%), артралгия (15,8% vs 22,8%), кровоподтеки (11,7% vs 18,3%) [10, 11]. Головная боль (34,6% vs 20,2%) и кашель (28,9% vs 21,3%) чаще наблюдались в группе акалабрутиниба [10, 11]. Частота инфекций ≥ 3 -й степени (акалабрутиниб – 30,8%, ибрутиниб – 30,0%) и трансформации Рихтера (акалабрутиниб – 3,8%, ибрутиниб – 4,9%) была одинаковой в обеих группах. Нежелательные явления стали причиной прекращения терапии у 14,7% пациентов в группе акалабрутиниба в сравнении с 21,3% в группе ибрутиниба [10, 11].

Таким образом, акалабрутиниб является первым и единственным ингибитором ТКБ, который продемонстрировал эффективность, сопоставимую с эффективностью ибрутиниба, в прямом сравнительном исследовании, при этом препарат акалабрутиниб показал меньшую кардиотоксичность и меньшую частоту прекращения терапии по причине развития нежелательных явлений. С учетом результатов, полученных в исследовании ELEVATE-RR, акалабрутиниб может рассматриваться как препарат выбора в классе ингибиторов ТКБ для терапии пациентов с ХЛЛ, в том числе с сердечно-сосудистыми заболеваниями и риском их развития.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Wu J, Zhang M, Liu D. Acalabrutinib (ACP-196): a selective second-generation BTK inhibitor. *J Hematol Oncol.* 2016;9:21.
- Wendtner CM. Ibrutinib: the home run for cure in CLL? *Blood.* 2019;133(19):2003–4.
- 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.
- Giudice V. Cardiotoxicity of Novel Targeted Hematological Therapies. *Life.* 2020;10:344. DOI:10.3390/life10120344
- Shanafelt TD, Parikh SA, Noseworthy PA, et al. Atrial fibrillation in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Leuk Lymphoma.* 2017;58(7):1630–9.
- Caldeira D, Alves D, Costa J, et al. Ibrutinib increases the risk of hypertension and atrial fibrillation: Systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2019;14:e0211228.
- Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: The Framingham heart study. *Circulation.* 1998;98:946–52.
- Chai KL, Rowan G, Seymour JF, et al. Practical recommendations for the choice of anticoagulants in the management of patients with atrial fibrillation on ibrutinib. *Leuk Lymphoma.* 2017;58:2811–4.
- 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.
- Byrd JC, Hillment P, Gia P, et al. First results of a head-to-head trial of acalabrutinib versus ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia. Oral abstract №7500. 2021 American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting. 2021.
- Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, et al. Acalabrutinib versus ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia: results of the first randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2021;JCO2101210. DOI:10.1200/JCO.21.01210



Статья поступила в редакцию / The article received: 30.09.2021
Статья принята к печати / The article approved for publication: 08.10.2021

OMNIDOCOR.RU

ДОКАЗАННАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ У ПАЦИЕНТОВ С ДИАГНОЗОМ²:

- Хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ)/мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома (МЛЛ)²
- Рецидивирующая/рефрактерная форма мантийноклеточной лимфомы (p/p МКЛ)²



КАЛКВЕНС[®]
(акалабрутиниб) капсулы 100 мг

**УВЕРЕННОСТЬ
НА ВСЕМ ПУТИ**

90%

**СНИЖЕНИЕ РИСКА
ПРОГРЕССИРОВАНИЯ
ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СМЕРТИ
В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ ХЛЛ¹**

КАЛКВЕНС[®] + обинутузумаб в сравнении с обинутузумаб + хлорамбуцил^{*}
ОР=0,10 (ДИ 95%: 0,06-0,17), p<0,0001

^{*} Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) не была достигнута при применении комбинации препаратов КАЛКВЕНС[®] + обинутузумаб в сравнении с 22,6 месяца (ДИ 95%: 20-28) при применении комбинации обинутузумаб + хлорамбуцил.²

ДИ – доверительный интервал, ОР – относительный риск.

1. Jeff P. Sharman et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia: (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet 2020; 395: 1278-91. 2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Калквенс[®] (акалабрутиниб). Регистрационное удостоверение ЛП-006172 от 16.04.2020.

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Калквенс[®] (акалабрутиниб). Регистрационный номер: ЛП - 006172 от 16.04.2020. **Торговое наименование:** Калквенс[®]. **Международное непатентованное наименование:** акалабрутиниб. Лекарственная форма: капсулы. **Показания к применению:** хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ); мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома (МЛЛ) у взрослых пациентов; мантийноклеточная лимфома (МКЛ) у взрослых пациентов, которые получили, по крайней мере, одну линию терапии. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к акалабрутинибу или вспомогательным веществам, входящим в состав препарата; детский возраст до 18 лет. **С осторожностью:** беременность и период грудного вскармливания, пациенты с нарушением функции печени тяжелой степени тяжести, пациенты с нарушением функции почек тяжелой степени тяжести, а также пациенты, которым требуется проведение диализа. **Способ применения и дозы.** Хронический лимфоцитарный лейкоз/мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома: 100 мг (1 капсула) 2 раза в сутки в виде монотерапии или в комбинации с обинутузумабом. Мантийноклеточная лимфома: 100 мг (1 капсула) 2 раза в сутки. Интервал между приемом доз должен составлять примерно 12 часов. Капсулы следует проглатывать целиком, запивая водой, приблизительно в одно и то же время суток, независимо от приема пищи. Рекомендуется продолжать терапию до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности. **Побочное действие.** Наиболее частыми нежелательными лекарственными реакциями (≥ 20%) различной степени тяжести, отмеченными у пациентов, получавших акалабрутиниб, были инфекция, головная боль, диарея, кровоподтеки, боль в мышцах и костях, тошнота, утомляемость и сыпь. Наиболее частыми (≥ 5%) нежелательными лекарственными реакциями ≥ 3 степени тяжести были инфекции (17,6%), нейтропения (14,2%) и анемия (7,8%). **Особые группы пациентов.** У пациентов в возрасте 65 лет и старше не было отмечено клинически значимых отличий эффективности и безопасности по сравнению с пациентами более молодого возраста. **Нарушение функции почек.** Не требуется коррекция дозы при применении у пациентов с нарушением функции почек от легкой до средней степени тяжести. Фармакокинетика и безопасность препарата Калквенс[®] у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (pСКФ менее 29 мл/мин/1,73м²), а также пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности не изучались. **Нарушение функции печени.** Пациентам с нарушением функции печени от легкой до умеренной степени тяжести коррекция дозы не требуется. Применение препарата Калквенс[®] у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени не рекомендуется. **Тяжелые сердечно-сосудистые заболевания.** Пациенты с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями не включались в клинические исследования препарата Калквенс[®]. Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению. Дальнейшая информация предоставляется по требованию: ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз», Российская Федерация, 123112, Москва, 1-й Красногвардейский пр-д, д. 21, стр. 1, тел.: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98. Дата утверждения – 16.04.2020. **Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Для получения дополнительной информации ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению.**

Если Вам стало известно о нежелательной реакции при использовании лекарственного препарата компании «АстраЗенека», пожалуйста, сообщите эту информацию в медицинский отдел компании. Вы можете написать нам по электронной почте Safety.Russia@astrazeneca.com, заполнить веб-форму: <https://aereporting.astrazeneca.com/> или связаться с нами по телефону 8 (495) 799-56-99, доб. 2580.

ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз»

Российская Федерация, 123112, Москва, 1-й Красногвардейский пр-д, д. 21, стр. 1
Телефон: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98, www.astrazeneca.ru

CAL_RU-7556. Дата одобрения 17.06.2020. Дата истечения 17.06.2022. РЕКЛАМА

AstraZeneca

От главного редактора

Современная клиническая онкология – это наиболее быстро и успешно развивающееся направление сегодняшней медицины. Убедительное улучшение результатов лекарственной терапии вселяет обоснованный оптимизм при лечении все большего числа опухолей различного гистогенеза. Основанные на достижениях фундаментальной медицины создание, исследование и внедрение в практику инновационных противоопухолевых препаратов становятся все более стремительными и в большинстве случаев используются без данных сравнительного изучения конкурирующих лекарственных средств. Отсутствие прямых сравнительных исследований оставляет целый ряд вопросов клиницистов без ответов.

Уважаемые читатели!

Позвольте обратить ваше внимание на статью «Сравнение влияния афатиниба и осимертиниба на общую выживаемость в 1-й линии лекарственного лечения EGFR-положительного метастатического немелкоклеточного рака легкого: сетевой метаанализ». Автором проведена оценка влияния двух представителей группы ингибиторов тирозинкиназы афатиниба и осимертиниба на общую выживаемость в 1-й линии лекарственного лечения EGFR-положительного метастатического немелкоклеточного рака легкого.

В качестве основной методологии этого сравнения выбран инструмент статистического анализа – сетевой метаанализ. Я акцентирую на этом ваше внимание, поскольку большинство работающих в клинической медицине онкологов редко сталкиваются с сетевым метаанализом как формой статистически корректного анализа лекарственных препаратов/методов лечения при наличии большого числа рандомизированных клинических исследований, однако отсутствию прямого сравнения двух конкурирующих препаратов. Я думаю, что особенности данного статистического подхода должны быть представлены широкому кругу клиницистов-онкологов, а публикуемая статья является великолепным примером успешной реализации нового статистического подхода к сравнению эффективности лекарственных средств при отсутствии их изучения в прямых сравнительных исследованиях. Мы планируем продолжить обсуждение такого статисти-

стического подхода к оценке эффективных инновационных лекарственных средств.

Рассматривая более внимательно методологию исследования, важно отметить, что выбор показателя общей выживаемости в качестве основного критерия эффективности анализа и двух анализов чувствительности в ходе исследования повышает уровень доказательности результатов. Не менее важно использование модели случайного, а не фиксированного эффекта, ведь, несмотря на увеличение доверительного интервала показателя отношения шансов и снижения вероятности получения статистической значимости, является более приемлемым, так как учитывает допущение о том, что величина эффекта вмешательства в различных исследованиях, включенных в метаанализ, неодинакова. Дифференцированный анализ в отдельных подгруппах, согласно типу EGFR-мутации, баллу по шкале ECOG и наличию метастазов в центральной нервной системе, позволяет более объективно оценить результаты, так как данные кофакторы могли бы оказать существенное влияние на конечный результат при недифференцированном подходе.

Положительные рецензии с подробным анализом и предложением акцентировать внимание читателей на этой статье и статистическом методе оценки даны доктором медицинских наук В.К. Лядовым и доктором медицинских наук М.С. Застрожиным.

Академик РАН И.В. Поддубная



ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Сравнение влияния афатиниба и осимертиниба на общую выживаемость в 1-й линии лекарственного лечения EGFR-положительного метастатического немелкоклеточного рака легкого: сетевой метаанализ

С.В. Горяйнов✉

000 «Берингер Ингельхайм», Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Ингибиторы тирозинкиназы (ИТК) являются стандартом лечения EGFR-положительного метастатического немелкоклеточного рака легкого (мНМРЛ). Разные поколения ИТК отличаются по своим свойствам. Сейчас отсутствуют результаты прямых сравнительных клинических испытаний ИТК II поколения афатиниба и ИТК III поколения осимертиниба. В этой ситуации получить необходимые доказательства можно при помощи сетевого метаанализа.

Цель. Сравнить афатиниб и осимертиниб по влиянию на общую выживаемость (ОВ) в 1-й линии лекарственного лечения EGFR-положительного мНМРЛ.

Информация об авторе / Information about the author

✉Горяйнов Сергей Вадимович – 000 «Берингер Ингельхайм», ст. менеджер по доступу на рынок. E-mail: sergey.goryaynov@gmail.com; ORCID: 0000-0002-6884-3499

✉Sergey V. Goryaynov – Boehringer Ingelheim LLC, senior market access manager. E-mail: sergey.goryaynov@gmail.com; ORCID: 0000-0002-6884-3499

Материалы и методы. Поиск исследований для построения сети доказательств проводился в базах Medline, CT.gov и EU-CTR. Конечной точкой являлась ОВ, представленная в виде относительного риска (ОР) смерти от всех причин. Исследование состояло из базового анализа и двух анализов чувствительности, выделенных на основании строгости критериев соблюдения допущения транзитивности. Сетевой метаанализ выполнен с использованием модели случайного эффекта. Результаты рассчитывались в общей популяции и подгруппах согласно типу EGFR-мутации, наличию метастазов в центральной нервной системе и баллу по шкале ECOG. Статистический анализ проводился в приложении R с использованием пакета netmeta.

Результаты. Всего для анализа отобрано 14 исследований. В общей популяции не имелось статистически значимой разницы между афатинибом и осимертинибом по влиянию на ОВ ни в основном анализе, ни в 1-м анализе чувствительности: ОР 1,06 [0,79; 1,41], $p=0,697$ и 1,08 [0,83; 1,41], $p=0,561$ соответственно. С ними согласовывались результаты сравнения ИТК II поколения в целом с осимертинибом во 2-м анализе чувствительности: ОР 1,03 [0,81; 1,31], $p=0,834$. Результаты анализа во всех подгруппах полностью согласовывались друг с другом и с анализом в общей популяции. Ни в одном из анализов в сети не было статистически значимой гетерогенности/рассогласованности.

Заключение. Афатиниб и осимертиниб обладают схожей эффективностью по влиянию на ОВ в 1-й линии лекарственного лечения EGFR-положительного мНМРЛ.

Ключевые слова: рак легкого, ингибиторы тирозинкиназы, выживаемость, афатиниб, осимертиниб

Для цитирования: Горяинов С.В. Сравнение влияния афатиниба и осимертиниба на общую выживаемость в 1-й линии лекарственного лечения EGFR-положительного метастатического немелкоклеточного рака легкого: сетевой метаанализ. Современная Онкология. 2021; 23 (3): 408–417. DOI: 10.26442/18151434.2021.3.201111

Comparison of afatinib and osimertinib effect on overall survival in first-line drug treatment of EGFR-positive metastatic non-small cell lung cancer: network meta-analysis

Sergey V. Goryaynov✉

Boehringer Ingelheim LLC, Moscow, Russia

Abstract

Background. Tyrosine kinase inhibitors (TKIs) are the standard of treatment of EGFR-positive metastatic non-small cell lung cancer (mNSCLC). Different TKI generations have different properties. Currently there are no results of head-to-head clinical trials of II generation TKI afatinib against III generation TKI osimertinib. In such case network meta-analysis (NMA) can be used for evidence synthesis.

Aim. To compare afatinib and osimertinib effect on overall survival (OS) in first-line drug treatment of EGFR-positive mNSCLC.

Materials and methods. Search of trials to build evidence network was done in Medline, CT.gov, and EU-CTR. Endpoint was OS measured as hazard ratio (HR) of all-cause death. Analysis was split into base case analysis and two sensitivity analyses depending on criteria of transitivity. Random effect model was used for NMA. Results were analyzed in overall population and subgroups according to the type of EGFR-mutation, ECOG score, and presence of CNS metastases. Statistical analysis was done in R with netmeta package.

Results. Fourteen trials were included in the study. There was no statistically significant difference regarding OS between afatinib and osimertinib in overall population neither in base case nor in first sensitivity analysis: HR 1.06 [0.79; 1.41], $p=0.697$ and 1.08 [0.83; 1.41], $p=0.561$, respectively. Results of comparison of II generation TKIs against osimertinib in second sensitivity analysis were consistent: HR 1.03 [0.81; 1.31], $p=0.834$. Results in all subgroups were consistent with each other and overall population. There was no statistically significant heterogeneity/inconsistency in the network in any of the analyses.

Conclusion. Afatinib and osimertinib have similar efficacy regarding OS in first-line drug treatment of EGFR-positive mNSCLC.

Keywords: lung cancer, tyrosine kinase inhibitors, survival, afatinib, osimertinib

For citation: Goryaynov SV. Comparison of afatinib and osimertinib effect on overall survival in first-line drug treatment of EGFR-positive metastatic non-small cell lung cancer: network meta-analysis. Journal of Modern Oncology. 2021; 23 (3): 408–417. DOI: 10.26442/18151434.2021.3.201111

Введение

Первичный рак легкого является лидирующей причиной смерти от онкологических заболеваний во всем мире [1]. Его основной морфологической формой считается немелкоклеточный рак легкого, на долю которого приходится 80–90% всех случаев, при этом у большинства пациентов заболевание протекает с метастазированием (мНМРЛ). Выявлено несколько молекулярных онкогенных механизмов мНМРЛ, одним из которых являются активирующие (сенситизирующие) мутации гена рецептора эпидермального фактора роста (EGFR). Они приводят к лиганднезависимой активации тирозинкиназы EGFR и последующего сигнального пути, что инициирует опухолевый процесс [2, 3]. Около 90% всех

EGFR-мутаций приходится на делецию в экзоне 19 (del 19) и точечную мутацию в экзоне 21, ведущую к замене лейцина на аргинин в кодоне 858 (L858R) [1]. Распространенность EGFR-мутаций различается между этническими группами: в азиатской популяции она значительно выше, чем в европейской, – в среднем 39 и 17% соответственно [1, 4].

Стандартом лечения EGFR-положительного мНМРЛ являются ингибиторы тирозинкиназы (ИТК) [1]. Каждое новое поколение ИТК по свойствам отличается от предыдущего, что теоретически обещает больший потенциал замедления EGFR-опосредованного опухолевого роста и, следовательно, улучшение результатов лечения мНМРЛ. Gefitinib и erlotinib – представители ИТК I поколе-

ния (1G) и обеспечивают обратимую блокаду передачи сигнала с EGFR. Афатиниб – наиболее распространенный представитель ИТК II поколения (2G) и по сравнению с ИТК IG обеспечивает необратимый характер блокады передачи сигнала с EGFR и эффективен в отношении большего количества его разновидностей. Афатиниб продемонстрировал большую длительность выживаемости без прогрессирования (ВБП) по сравнению с gefitinибом [5]. Осимертиниб относится к ИТК III поколения (3G) и по сравнению с афатинибом обладает большей селективностью к мутантным вариантам EGFR и меньшей – к рецепторам дикого типа. Таким образом, сравнение клинической эффективности афатиниба и осимертиниба представляет клинический интерес. На текущий момент нет прямых сравнительных клинических испытаний этих препаратов. В такой ситуации выходом является синтез доказательств при помощи сетевого метаанализа (СМА).

Цель СМА – сравнение влияния афатиниба и осимертиниба на общую выживаемость (ОВ) в 1-й линии медикаментозного лечения EGFR-положительного мНМРЛ.

Материалы и методы

Поиск исследований. Поиск исследований для построения сети доказательств проводился в базах Medline, ClinicalTrials.gov и EU-CTR в пошагово повторяющейся манере. Начиная с препаратов, являвшихся объектом сравнения, анализировались контрольные группы отобранных исследований и определялись препараты следующего порядка, подходящие для использования в качестве промежуточных звеньев в сети. Для них поиск повторялся. Он продолжался до замыкания сети или обрыва отдельного пути сравнения в ней. Поиск в Medline был ограничен по типу публикации рандомизированными и контролируемыми испытаниями, поиск в ClinicalTrials.gov – интервенционными исследованиями. Каких-либо других ограничений при поиске (язык, год, формат публикации и т.д.) не имелось. Разные записи и публикации, относящиеся к одному и тому же исследованию, учитывались как одно исследование. В случае необходимости для отобранных исследований проводился дополнительный бессистемный поиск необходимых данных, если они отсутствовали в первично найденных публикациях/записях. Формальной оценки риска систематических ошибок в отобранных исследованиях не проводилось.

Отбор исследований. Критериями отбора исследований являлись: дизайн параллельного рандомизированного контролируемого испытания (РКИ), участие пациентов только с подтвержденным EGFR-положительным мНМРЛ, отсутствие предшествующей лекарственной терапии по поводу заболевания, для исследуемых препаратов – использование только в виде монотерапии в одобренных режимах и дозировках (афатиниб 40 мг 1 раз в день, осимертиниб 80 мг 1 раз в день). Исследования исключались, если они не изучали необходимую конечную точку или соответствующие результаты отсутствовали.

Транзитивность. Соблюдение допущения транзитивности оценивалось на основании сравнения распределения в сети доказательств переменных, являвшихся прогностическими и/или модификаторами эффекта лечения (прогностическая составляющая), и оценки идентичности контрольного лечения, через которое соединялись соседние звенья сети (контрольная составляющая)¹. К прогностическим переменным относились: гистологический тип опухоли, тип EGFR-мутации, балл по шкале ECOG и наличие метастазов в центральной нервной системе (мЦНС). Модификаторы эффекта определялись на основании оценки результатов

отобранных исследований. Их признаками являлись значимая гетерогенность результатов в зависимости от категории переменной² и/или результаты тестирования на статистическое взаимодействие. Распределение переменных оценивалось на основании их исходных значений. Идентичность контрольного лечения оценивалась на основании сравнения вида используемых препаратов и режимов их дозирования.

Конечная точка. Единственной конечной точкой исследования была ОВ, выраженная в виде относительного риска (ОР)³ смерти от любой причины.

Извлечение данных. Использовались только публично доступные источники информации, запросов информации напрямую у исследователей не было. Для статистического анализа из отобранных исследований извлекались соответствующие точечная оценка ОР и доверительный интервал (ДИ), полученные в анализе выживания. Учитывались только результаты анализа «по намерению лечить». При наличии у исследования результатов нескольких анализов, сделанных в разное время, использовался наиболее поздний из них.

Статистический анализ. Исследование состояло из базового анализа и двух анализов чувствительности, которые различались выборкой исследований, составлявших сеть доказательств. Разделение на анализы сделано по результатам поиска и оценки транзитивности и основывалось на строгости критериев ее соблюдения и количестве сделанных при этом допущений. Результаты рассчитывались в общей популяции и подгруппах в зависимости от типа EGFR-мутации, наличия мЦНС и балла по шкале ECOG. Значения исходных характеристик рассчитывались как средние взвешенные значения для исследований, составлявших выборку для конкретной пары сравнения. Взвешивание исследований осуществлялось исходя из доли их выборки в общей. При расчете ОР афатиниб находился в числителе, осимертиниб – в знаменателе.

Результаты СМА получены при помощи модели случайного эффекта и представлены в виде точечной оценки и 95% ДИ. Тестирование гипотезы проводилось при помощи z-теста. Гетерогенность и несогласованность в сети доказательств оценивались при помощи I² и Q-теста. Статистический анализ выполнен в приложении R (версия 4.0.5) с использованием пакета netmeta (версия 1.3-0). Данные для анализа подготовлены в Microsoft Excel.

Результаты

Результаты поиска. Всего для СМА отобраны 14 исследований, в которых суммарно участвовали 3704 пациента (рис. 1). Они включали в себя 3 исследования афатиниба (LUX Lung-3, LUX Lung-6, LUX Lung-7), 2 исследования осимертиниба (FLAURA, FLAURA China), 4 исследования gefitinиба (First-SIGNAL, IPASS, NEJ002, WJTOG3405), 3 исследования эрлотиниба (ENSURE, EURTAC, OPTIMAL), 1 исследование икотиниба (CONVINCE) и 1 исследование дакомитиниба (ARCHER 1050) [5–28]. В исследованиях First-SIGNAL и IPASS только часть пациентов имели EGFR-положительный статус, поэтому использовались только соответствующие подгруппы из них. Средний возраст участников в отобранных исследованиях составил 60 лет, участниками были преимущественно женщины (68%), которые относились к азиатской этнической группе (83%). Подавляющее большинство имели мНМРЛ в форме аденокарциномы (96%) и функциональный статус по ECOG 0 или 1 балл (32 и 64% соответственно). Подавляющее большинство EGFR-мутаций представлено основными вариантами del 19 и L858R (55 и 41% соответственно). Редкие EGFR-мутации и мЦНС имелись у 6 и 12% соответственно⁴.

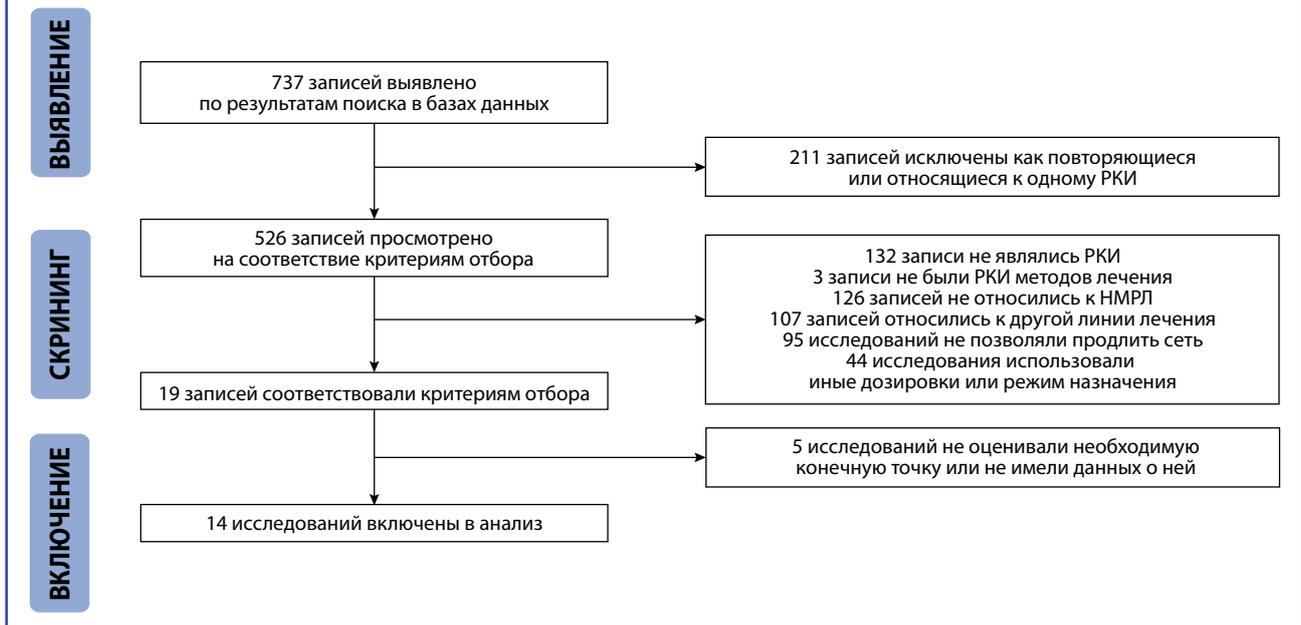
¹Разделение транзитивности на составляющие части условно и используется только здесь для упрощения представления и оценки этого допущения. Такой подход не является общепризнанным.

²Частичное перекрытие ДИ категорий переменной с выпадением точечной оценки одной категории из ДИ другой.

³Здесь и далее подразумевается отношение мгновенных рисков (англ. hazard ratio), являющееся мерой связи между переменными в анализе выживания.

⁴Оценка на основе наблюдаемых значений, так как соответствующие данные были представлены не во всех исследованиях.

Рис. 1. Последовательность отбора исследований согласно рекомендациям PRISMA.
Fig. 1. PRISMA flow-diagram of studies selection.



Все исследования обладали схожим дизайном с двумя группами (табл. 1). Исследование FLAURA отличалось от остальных смешанным лечением, применяемым в контрольной группе: 34% пациентов получали эрлотиниб, 66% – гефитиниб. Большинство исследований являлись открытыми, а наступление клинических событий в них подтверждалось независимым ослепленным комитетом. Основные критерии включения участников также были схожими. Во всех исследованиях в том или ином виде было возможным участие пациентов с редкими EGFR-мутациями: в LUX Lung-3, LUX Lung-6 и NEJ002 наличие редких мутаций допускалось независимо от их сочетания с основными типами; в ARCHER 1050, FLAURA и FLAURA China наличие редких мутаций допускалось только в сочетании с основными; в остальных исследованиях наличие редких мутаций не учитывалось критериями включения/исключения, следовательно, никак не ограничивалось, но в большинстве случаев было возможным только в сочетании с основными видами, наличие которых являлось обязательным. За исключением ARCHER 1050, все исследования допускали участие пациентов с бессимптомными или стабильными мЦНС. Участники с симптоматическими или требующими лечения мЦНС исключались. Основной характеристикой, по которой отобраны исследования различались, являлся этнический состав их выборок: в исследовании EURTAC участвовала выборка с исключительно европейской этнической принадлежностью; в исследованиях CONVINCЕ, ENSURE, First-SIGNAL, FLAURA China, IPASS, LUX Lung-6, NEJ002, OPTIMAL и WJTOG3405 участвовали выборки с исключительно азиатской этнической принадлежностью; в исследованиях ARCHER 1050, FLAURA, LUX Lung-3 и LUX Lung-7 выборки были этнически смешанными.

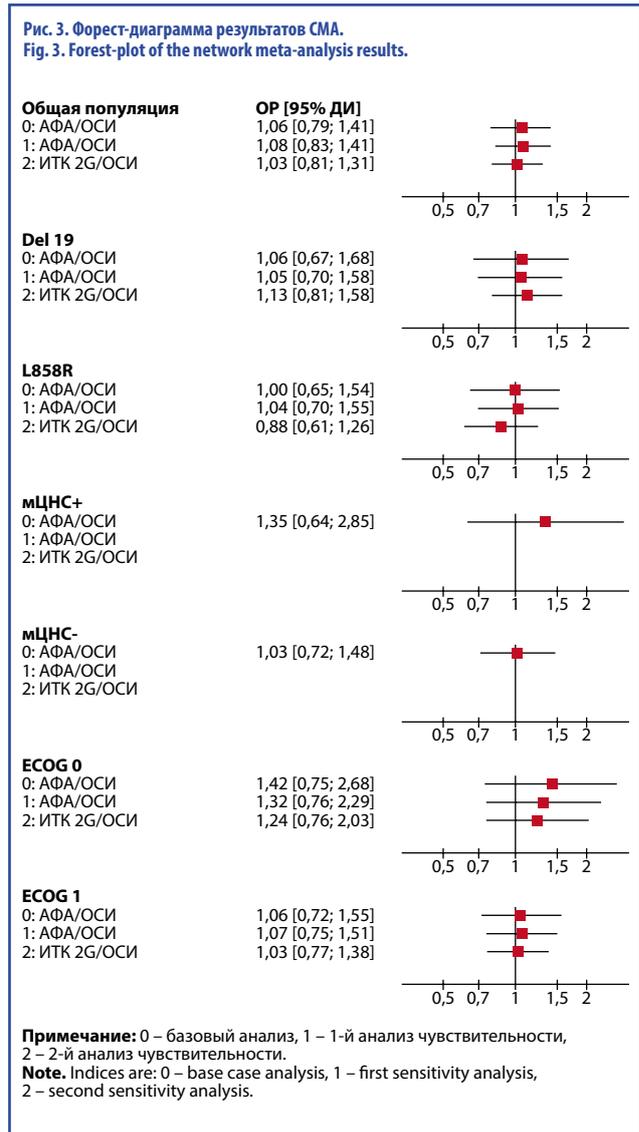
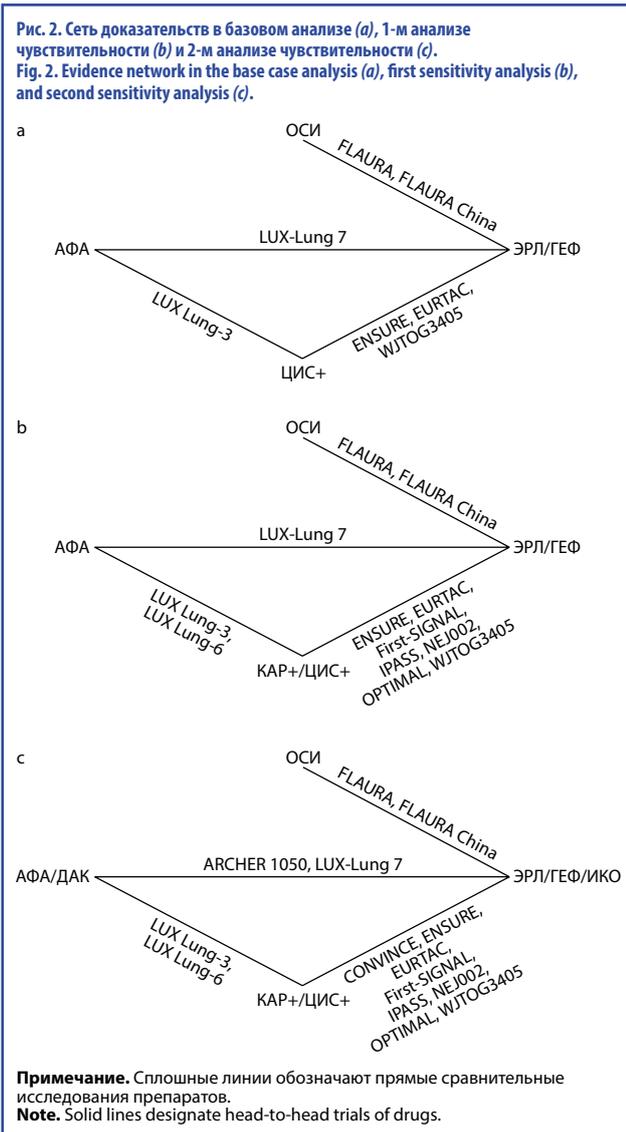
Признаки модификации эффекта лечения в отношении ОВ обнаружены в исследованиях ARCHER 1050, FLAURA, LUX Lung-3, LUX Lung-6 и LUX Lung-7. Полный список переменных, распределение которых учитывалось при оценке транзитивности, включал: возраст, этническую принадлежность, гистологический тип опухоли, тип EGFR-мутации, балл по шкале ECOG и наличие мЦНС.

Сеть доказательств и транзитивность. Схема сети доказательств, сформированная по результатам поиска, представлена на рис. 2. Она позволяла выполнить сравнение афатиниба и осимертиниба двумя путями: в первом случае они сравнивались через общий контроль в виде ИТК IG, во вто-

ром использовалось дополнительное промежуточное звено в виде химиотерапии (ХТ). Характеристики исследования FLAURA были ведущими при построении сети. Смешанный характер контрольного лечения в нем являлся источником неопределенности в отношении контрольной составляющей транзитивности: требовалось наличие аналогичного смешанного контроля в исследованиях для соответствующего примыкающего звена сети, однако в них контролем был какой-либо один препарат – только эрлотиниб или только гефитиниб. Для построения сети доказательств сделано допущение, что эрлотиниб и гефитиниб обладают схожей эффективностью. Обоснованность этого допущения подтверждена двумя способами. Результаты прямого сравнительного РКИ гефитиниба и эрлотиниба CTONG 0901 показали отсутствие между ними статистически значимой разницы по влиянию на ОВ при EGFR-положительном мНМРЛ: ОР 0,84 [ДИ 0,63; 1,13], $p=0,250$ [29]. СМА гефитиниба и эрлотиниба с использованием отобранных в результате поиска исследований также показал отсутствие статистически значимой разницы по влиянию на ОВ: ОР 1,02 [0,78; 1,35], $p=0,874$. Схожая эффективность эрлотиниба и гефитиниба была единственным допущением в отношении транзитивности в базовом анализе.

Этническая группа являлась модификатором эффекта во FLAURA, что влияло на прогностическую составляющую транзитивности. Вместе с тем именно по этой характеристике отобранные исследования значительно различались между собой. Из-за этого исследования в базовом анализе подобраны таким образом, чтобы обеспечивать схожее распределение этнической принадлежности в сети. В базовый анализ вошли исследования ENSURE, EURTAC, FLAURA, FLAURA China, LUX Lung-3, LUX Lung-7 и WJTOG3405. Итоговое распределение исходных характеристик в сети было сопоставимым (табл. 2). Несмотря на возможность участия пациентов со стабильными мЦНС практически во всех исследованиях, во многих из них информация о доле пациентов с ними не представлена. То же самое касалось редких мутаций: информация о доле пациентов с ними отсутствовала в большинстве случаев. Оценка распределения этих переменных затруднена, однако принципиальная схожесть критериев отбора пациентов по таким переменным в исследованиях позволяет допускать, что их отсутствие является полностью случайным и не ведет к систематическим различиям по сравнению с исследованиями, представившими соответствующие значения.

Таблица 1. Характеристики одобренных исследований Table 1. Characteristics of the included studies							
	ARCHER 1050	CONVINCE	ENSURE	EURTAC	First-SIGNAL	FLAURA	FLAURA China
Группа (n)	ДАК (227) ГЕФ (225)	ИКО (148) ЦИС+ (137)	ЭРЛ (110) ЦИС+ (107)	ЭРЛ (86) ЦИС+ (87)	ГЕФ (26) ЦИС+ (16)	ОСИ (279) ЭРЛ/ГЕФ (277)	ОСИ (71) ГЕФ (65)
Лечение	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Да
Контроль	Открытое	Открытое	Открытое	Открытое	Открытое	Двойное	Двойное
Стратифицированная рандомизация	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Да
Ослепление	Открытое	Открытое	Открытое	Открытое	Открытое	Двойное	Двойное
Независимый комитет для подтверждения событий	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Да
Основные критерии включения	≥20, оба	> 18, оба	≥18, оба	>18, оба	18–75, оба	≥ 18, оба	≥ 18, оба
Возраст, пол	Смешанная	Азиатская	Азиатская	Европейская	Азиатская	Смешанная	Азиатская
Этническая группа	Аденокарцинома	Аденокарцинома	Не ограничивалось	Не ограничивалось	Аденокарцинома	Аденокарцинома или смешанная с преобладанием аденокарциномы	Аденокарцинома или смешанная с преобладанием аденокарциномы
Гистологический тип	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Да
Гистологическое подтверждение	IIIВ/IV	IIIВ/IV	IIIВ/IV	IIIВ/IV	IIIВ/IV	IIIВ/IV	IIIВ/IV
Стадия	0–1	0–2	0–2	0–1	0–2	0–1	0–1
EGOG	Да, в сочетании с основными	Не ограничивалось	Не ограничивалось	Не ограничивалось	Не ограничивалось	Да, в сочетании с основными	Да, в сочетании с основными
Редкие EGFR-мутации	Нет	Да, стабильные	Да, стабильные	Да, бессимптомные или стабильные	Да, стабильные	Да, бессимптомные или стабильные	Да, бессимптомные или стабильные
мЦНС	Возраст	–	–	–	–	Этническая группа Тип EGFR-мутации	–
Модификаторы эффекта лечения	IPASS	LUX Lung-3	LUX Lung-6	LUX Lung-7	NEJ002	OPTIMAL	WJTOG3405
Группа (n)	ГЕФ (132) КАР+ (129)	АФА (230) ЦИС+ (115)	АФА (242) ЦИС+ (122)	АФА (160) ГЕФ (159)	ГЕФ (114) КАР+ (114)	ЭРЛ (82) КАР+ (72)	ГЕФ (86) ЦИС+ (86)
Лечение	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Да
Контроль	Открытое	Открытое	Открытое	Открытое	Открытое	Открытое	Открытое
Стратифицированная рандомизация	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Да
Ослепление	Открытое	Открытое	Открытое	Открытое	Открытое	Открытое	Открытое
Независимый комитет для подтверждения событий	Нет	Да	Да	Да	Да	Нет	Нет
Основные критерии включения	≥18, оба	≥ 18, оба	≥18, оба	≥18, оба	20–75, оба	≥ 18, оба	<75, оба
Возраст, пол	Азиатская	Смешанная	Азиатская	Смешанная	Азиатская	Азиатская	Азиатская
Популяция	Аденокарцинома	Аденокарцинома или смешанная с преобладанием аденокарциномы	Аденокарцинома или смешанная с преобладанием аденокарциномы	Аденокарцинома или смешанная с преобладанием аденокарциномы	Не ограничивалось	Не ограничивалось	Не ограничивалось
Гистологический тип	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Да
Морфологическое подтверждение	IIIВ/IV	IIIВ/IV	IIIВ/IV	IIIВ/IV	IIIВ/IV	IIIВ/IV	IIIВ/IV
Стадия	0–2	0–1	0–1	0–1	0–1	0–2	0–1
EGOG	Да, независимо от основных	Да, независимо от основных	Да, независимо от основных	Да, независимо от основных	Да, независимо от основных	Не ограничивалось	Не ограничивалось
Редкие EGFR-мутации	Да, стабильные	Да, бессимптомные или стабильные	Да, бессимптомные или стабильные	Да, бессимптомные или стабильные	Да, бессимптомные	Да, стабильные	Да, бессимптомные или стабильные
мЦНС	–	Тип EGFR-мутации	Тип EGFR-мутации	Возраст Балл по ECOG	–	–	–
Модификаторы эффекта лечения	–	Тип EGFR-мутации	Тип EGFR-мутации	Возраст Балл по ECOG	–	–	–
Примечание. Здесь и далее на рис. 2, 3, в табл. 2: АФА – афатиниб, ДАК – дакомитиниб, ГЕФ – gefitinиб, ИКО – икотиниб, КАР – карболатин, ОСИ – осимертиниб, ЦИС – цисплатин, ЭРЛ – эрлотиниб.							



Влияние этнической принадлежности на результаты СМА изучалось в 1-м анализе чувствительности. В нем любые различия в распределении этой переменной игнорировались, что по сравнению с базовым анализом позволило добавить в сеть исследования First-SIGNAL, IPASS, LUX Lung-6, NEJ002 и OPTIMAL. Для этого дополнительно потребовалось ослабление контрольной части транзитивности в паре сравнения ИТК 1G с ХТ: в базовом анализе использовались только исследования с ХТ на основе цисплатина, тогда как в добавленных исследованиях в качестве контроля также использовалась ХТ на основе карбоплатина, что приводило к появлению еще одного смешанного контрольного лечения. Как и в базовом анализе, для преодоления этой проблемы сделано допущение о схожей эффективности ХТ на основе цисплатина и карбоплатина. Обоснованность этого допущения подтверждается результатами двух метаанализов, выполненных Кокрановским сообществом, которые продемонстрировали отсутствие статистически значимой разницы между этими режимами ХТ по влиянию на ОВ при мНМРЛ: ОР 1,08 [0,96; 1,21] и 0,99 [0,82; 1,20] [30, 31]. Распределение исходных характеристик в 1-м анализе чувствительности было сравнимым, за исключением этнической принадлежности.

Влияние допущения о схожей эффективности ИТК 1G на результаты СМА дополнительно изучалось во 2-м анализе чувствительности. Допущение было расширено и предполагало, что все препараты, относящиеся к какому-либо одному поколению ИТК, обладают схожей эффективностью. Это позволило добавить в сеть исследования икотиниба и дако-

митиниба, относящихся к ИТК 1G и 2G соответственно, но не соответствовавших критериям транзитивности в базовом анализе. По сравнению с 1-м анализом чувствительности, во 2-м добавлены исследования CONVINCЕ и ARCHER 1050. В обоих случаях допущение о равенстве представителей одного поколения ИТК было обоснованным. СМА с использованием отобранных в результате поиска исследований показал отсутствие статистически значимой разницы по влиянию на ОВ при сравнении икотиниба как с эрлотинибом, так и с gefитинибом: ОР 0,97 [0,67; 1,39], $p=0,850$ и 0,94 [ДИ 0,67; 1,34], $p=0,746$ соответственно. Аналогичным образом СМА показал отсутствие статистически значимой разницы между дакомитинибом и афатинибом по влиянию на ОВ: ОР 0,87 [0,61; 1,24], $p=0,440$. Картина распределения исходных характеристик во 2-м анализе чувствительности повторяла 1-й с дополнительными различиями в распределении мЦНС. Из-за допущения, лежавшего в основе 2-го анализа чувствительности, речь в нем шла не о сравнении афатиниба и осимертиниба, а о сравнении ИТК 2G в целом с осимертинибом.

ОВ в общей популяции. Результаты СМА представлены на рис. 3. В базовом анализе в общей популяции между афатинибом и осимертинибом не было статистически значимой разницы по влиянию на ОВ: ОР 1,06 [0,79; 1,41], $p=0,697$. При этом не было статистически значимой гетерогенности/рассогласованности: $I^2=0\%$, $p=0,737$. Схожие результаты получены в ходе 1-го анализа чувствительности: ОР 1,08 [0,83; 1,41], $p=0,561$ ($I^2=0\%$, $p=0,941$). В ходе 2-го анализа

Таблица 2. Распределение исходных характеристик в сети доказательств
Table 2. Distribution of baseline characteristics in the evidence network

Пара сравнения (звено сети) Лечение	Базовый анализ				Анализ чувствительности 1				Анализ чувствительности 2			
	ОСИ	АФА	АФА	ЭРЛ/ГЕФ	ОСИ	АФА	АФА	ЭРЛ/ГЕФ	ОСИ	АФА/ДАК	АФА	ЭРЛ/ГЕФ/ ИКО
Контроль	ЭРЛ/ГЕФ	ГЕФ	ЦИС+	ЦИС+	ЭРЛ/ГЕФ	ГЕФ	ЦИС+	КАР+/ ЦИС+	ЭРЛ/ГЕФ	ГЕФ	ЦИС+	КАР+/ ЦИС+
Число исследований пациентов	2 692	1 319	1 345	3 562	2 692	1 319	2 709	7 1247	2 692	2 771	2 709	8 1532
Средний возраст, лет	63	63	61	61	63	63	60	60	63	62	60	59
Мужчины, %	36	38	35	33	36	38	35	31	36	39	35	31
Никогда не курили, %	66	66	68	69	66	66	73	74	66	65	73	75
Этническая группа, %												
Европейская	29	32	26	31	29	32	13	14	29	27	13	11
Азиатская	69	57	72	69	69	57	86	86	69	68	86	89
ECOG, балл, %												
0	36	31	39	35	36	31	31	35	36	31	31	–
1	64	69	61	58	64	69	69	59	64	69	69	–
Аденокарцинома, %	99	99	100	95	99	99	100	94	99	100	100	95
Тип EGFR-мутации, %												
Del 19	55	58	49	57	55	58	50	55	55	59	50	55
L858R	37	42	40	43	37	42	39	43	37	41	39	44
мЦНС, %	22	16	13	–	22	16	13	–	22	7	13	–

чувствительности между ИТК 2G и осимертинибом также не было статистически значимой разницы по влиянию на ОВ: ОР 1,03 [0,81; 1,31], $p=0,834$ ($I^2=0\%$, $p=0,940$).

ОВ в зависимости от типа EGFR-мутации. Результаты анализа в подгруппах согласно типу EGFR-мутации согласовывались с результатами в общей популяции. Среди пациентов с del 19 между афатинибом и осимертинибом не было статистически значимой разницы по влиянию на ОВ: ОР 1,06 [0,67; 1,68], $p=0,788$ в базовом анализе ($I^2=18\%$, $p=0,303$) и 1,05 [0,70; 1,58], $p=0,822$ в 1-м анализе чувствительности ($I^2=16\%$, $p=0,304$). При сравнении ИТК 2G с осимертинибом во 2-м анализе чувствительности также не выявлено статистически значимой разницы по влиянию на ОВ: ОР 1,13 [0,81; 1,58], $p=0,471$ ($I^2=5\%$, $p=0,400$).

Схожим образом, среди пациентов с L858R между афатинибом и осимертинибом не было статистически значимой разницы по влиянию на ОВ: ОР 1,00 [0,65; 1,54], $p=0,997$ в базовом анализе ($I^2=0\%$, $p=0,934$) и 1,04 [0,70; 1,55], $p=0,837$ в 1-м анализе чувствительности ($I^2=0\%$, $p=0,863$). Результаты сравнения ИТК 2G с осимертинибом во 2-м анализе чувствительности также показали отсутствие между ними статистически значимой разницы по влиянию на ОВ: ОР 0,88 [0,61; 1,26], $p=0,475$ ($I^2=0\%$, $p=0,627$).

ОВ в зависимости от наличия мЦНС. В подгруппах согласно наличию мЦНС был возможен только базовый анализ, а сеть позволяла только один путь сравнения препаратов. Ни среди пациентов с мЦНС, ни среди пациентов без них не выявлено статистически значимой разницы между афатинибом и осимертинибом по влиянию на ОВ: ОР 1,35 [0,64; 2,85], $p=0,435$ и 1,03 [0,72; 1,48], $p=0,870$ соответственно.

ОВ в зависимости от балла ECOG. В подгруппе с ECOG 0 в базовом анализе сеть позволяла только один способ сравнения. В нем между афатинибом и осимертинибом не было статистически значимой разницы по влиянию на ОВ: ОР 1,42 [0,75; 2,68], $p=0,279$. С ним согласовывались результаты обоих анализов чувствительности: ОР 1,32 [0,76; 2,29], $p=0,328$ ($I^2=0\%$, $p=0,823$) и 1,24 [0,76; 2,03], $p=0,388$ ($I^2=0\%$, $p=0,900$) соответственно.

Результаты в подгруппе с ECOG 1 были схожими: ОР 1,06 [0,72; 1,55], $p=0,765$ в базовом анализе ($I^2=0\%$, $p=0,874$), 1,07 [0,75; 1,51], $p=0,709$ в 1-м анализе чувствительности ($I^2=0\%$, $p=0,937$) и 1,03 [0,77; 1,38], $p=0,842$ – во 2-м анализе чувствительности ($I^2=0\%$, $p=0,967$).

Обсуждение

Целью проведенного СМА было получение доказательств для оценки сравнительной эффективности афатиниба и осимертиниба в отношении ОВ в 1-й линии лекарственного лечения EGFR-положительного мНМРЛ. Его результаты показали отсутствие статистически значимых различий между афатинибом и осимертинибом по этому показателю, что свидетельствует об их схожей эффективности. Этот вывод применим к сравнению афатиниба и осимертиниба как в общей популяции пациентов, так и в подгруппах, выделенных на основании типа EGFR-мутации, наличия бессимптомных мЦНС и функционального статуса по ECOG.

СМА является основным способом сравнения методов лечения при отсутствии прямых сравнительных клинических испытаний прежде всего из-за способности обеспечить низкий уровень систематической ошибки отбора и конфаундинга, но при условии соблюдения допущения транзитивности [32]. Транзитивность требует выполнения двух главных условий: распределение переменных, являющихся прогностическими и/или модификаторами эффекта лечения в сети доказательств, должно быть схожим, а контрольное лечение, соединяющее отдельные звенья сети, должно быть идентичным в соответствующих исследованиях. Главным источником неопределенности вокруг транзитивности была этническая принадлежность, которая одновременно считалась и модификатором эффекта во FLAURA, и переменной, по которой отобраны исследования различались между собой. В остальном исследования обладали принципиально схожими критериями включения/исключения пациентов, что позволяло предполагать отсутствие иных систематических различий между выборками в них. В пользу этого говорит сравнимое распределение всех наблюдаемых исходных характеристик в базовом анализе, полученное, несмотря на ограничение по исследованиям, которые составляли выборку в нем. Схожесть критериев отбора пациентов в исследованиях и сравнимое распределение исходных характеристик в сети доказательств в базовом анализе позволяли считать, что допущение транзитивности в нем соблюдено. Это подтверждалось отсутствием значимой гетерогенности и рассогласованности.

В отличие от базового анализа в 1-м анализе чувствительности распределение этнической принадлежности было неравномерным. Несмотря на это, его результаты пол-

ностью согласовывались с базовым анализом, при этом в сети также не имелось значимой гетерогенности/расхожести. Это дает основания предположить, что этническая принадлежность не имеет самостоятельного прогностического значения, а модификация эффекта лечения за счет нее, наблюдавшаяся во FLAURA, является ложноположительной из-за случайной ошибки и может быть проигнорирована. Влияние этнической принадлежности могло бы объясняться связанными с ней различиями в распределении типа EGFR-мутаций, но оно оставалось сравнимым. Таким образом, можно считать, что транзитивность в базовом и 1-м анализе чувствительности соблюдена в равной мере, и их результаты являются в равной мере достоверными. С учетом этого результаты 1-го анализа чувствительности обладают преимуществом в виде большей статистической точности, так как он включал большее количество исследований. Об этом свидетельствует меньшая ширина полученных ДИ. Результаты 2-го анализа чувствительности полностью согласовывались с базовым и 1-м анализом чувствительности, что валидировало справедливость допущений в отношении контрольной составляющей транзитивности. Одновременно это показало, что выводы о схожей эффективности афатиниба и осимертиниба по влиянию на ОВ справедливы в отношении всей группы ИТК 2G, применяемых при мНМРЛ в настоящее время. Согласованность 2-го анализа чувствительности с другими означает, что различия в распределении мЦНС в нем не оказали влияния на результаты. Это может объясняться, с одной стороны, недостаточной выраженностью этих различий, а с другой – возможной небольшой прогностической ценностью бессимптомных/стабильных мЦНС, отличающейся от симптоматических/активных. В поддержку последнего говорят результаты ретроспективного когортного исследования А. Steindl и соавт., в котором медиана ОВ у пациентов с бессимптомными мЦНС была больше, чем при симптоматических (11 и 7 мес соответственно; $p < 0,001$), а наличие неврологической симптоматики являлось независимой прогностической характеристикой, связанной с ОВ (ОР 1,39 [95% ДИ 1,23; 1,57], $p < 0,001$) [33].

Особенности подхода к контрольной составляющей транзитивности отражались в том, что структура сети доказательств в данном исследовании отличалась от того, что можно встретить в других СМА, посвященных теме EGFR-положительного мНМРЛ. В частности, упомянутое ранее исследование CTONG 0901, сравнивавшее гефи- и эрлотиниб, часто встраивается в сеть в качестве промежуточного звена [34–36]. Это ошибочный подход, поскольку данные препараты составляют единую группу во FLAURA и не могут быть разделены. В этом случае встраивание CTONG 0901 в сеть приводит к фактическому созданию дополнительного ложного и дублирующего пути непрямого сравнения. Еще одним отличием представленного СМА от других является использование окончательных результатов анализа ОВ отобранных исследований. Из-за большего числа анализируемых событий результаты последнего анализа могут значительно отличаться от первоначального, что, в свою очередь, может кардинально повлиять на результаты самого СМА. Например, в исследовании FLAURA окончательный анализ ОВ включал в себя в 2 раза больше событий, чем в 1-м анализе, а его результаты значительно отличались как по размеру эффекта от лечения, так и по выводам, сделанным на их основе. Использование наиболее поздних данных отобранных исследований обеспечивает большую статистическую точность и меньший риск случайной ошибки в результатах СМА. Количество подгрупп, проанализированных в данном СМА, также является преимуществом. В других исследованиях можно встретить результаты СМА в подгруппах согласно типу EGFR-мутации, однако подгруппы, согласно баллу ECOG и наличию мЦНС в них, не рассматривались [35, 37].

Представленный СМА фокусировался исключительно на изучении ОВ. Этот показатель обладает наибольшей клиниче-

ской значимостью, и влияние на него считается основной целью лечения мНМРЛ. Другие показатели, такие как ВВП и вероятность объективного ответа, являются суррогатными по отношению к ОВ. В мНМРЛ существует проблема с валидацией суррогатных конечных точек. В частности, ВВП, которая чаще всего используется в исследованиях, не является валидированной для этой цели в случае лечения с помощью ИТК [38–41]. Проблема валидации ВВП актуальна и для других областей онкологии, например почечно-клеточного рака [42–44]. В отсутствие надежных суррогатных показателей следует оценивать эффективность лечения по прямому влиянию на ОВ. Тем не менее отсутствие разницы между афатинибом и осимертинибом в отношении ОВ не означает отсутствия между ними различий по другим показателям, например той же ВВП. Это относится и к нежелательным явлениям, которые в представленном исследовании не анализировались.

Основными ограничениями проведенного исследования стали присущие СМА недостаток статистической чувствительности и обсервационный характер. Первая проблема усугубляется тем, что в большинстве отобранных исследований ОВ являлась второстепенной конечной точкой и они планировались без учета статистической чувствительности, достаточной для выявления эффекта препаратов в отношении этого показателя. Такая проблема еще более выражена в случае анализа в подгруппах из-за их меньшего размера по сравнению с общей выборкой. Преодолеть возможный дефицит статистической чувствительности можно за счет обновления результатов СМА при появлении новых исследований или проведения прямого сравнительного исследования афатиниба и осимертиниба с заложенной в него необходимой статистической чувствительностью. Риск систематической ошибки отбора и конфаундинга из-за обсервационного характера СМА является низким, поскольку соблюдено допущение транзитивности. Отдельного внимания заслуживает анализ в подгруппах, который традиционно связан с риском систематической ошибки отбора непосредственно в первичных исследованиях из-за природы выделения подгрупп из общей выборки, что может привести к искажению соответствующих результатов СМА. В этом исследовании оценить такой риск сложно из-за недостатка данных. С одной стороны, во всех отобранных исследованиях использовалась стратифицированная рандомизация, обеспечивающая сравнимость препаратов в их подгруппах, о чем косвенно свидетельствовали сопоставимые размеры групп внутри соответствующих категорий переменных в отобранных исследованиях. В частности, в 10 из 14 отобранных исследований тип EGFR-мутации являлся одним из стратифицирующих параметров. С другой стороны, одного этого недостаточно для оценки риска систематической ошибки отбора в подгруппах, и требуются разрозненные исходные характеристики групп для каждой категории, которые не представлены. Риск систематической ошибки выявления и выбывания в результатах отобранных исследований был низким: в первом случае из-за природы использованной конечной точки и наличия в большинстве исследований независимого комитета по оценке клинических событий, во втором – из-за использования анализа «по намерению лечить».

Обобщаемость результатов проведенного СМА ограничена аденокарциномой, основными типами EGFR-мутаций, ECOG 0–1 и бессимптомными/стабильными мЦНС. Это обусловлено тем, что в отобранных для него исследованиях не участвовали пациенты с иными гистологическими вариантами мНМРЛ и активными мЦНС, а доля пациентов с ECOG 2 и редкими мутациями была незначительной. При этом важно отметить, что влияние редких EGFR-мутаций на прогноз при мНМРЛ в сравнении с основными вариантами недостаточно изучено и остается неясным [45]. Также полученные результаты применимы исключительно к 1-й линии лечения и дозировкам афатиниба и осимертиниба, одобренным к использованию в настоящее время.

Раскрытие информации

Авторство. Сергей Горьяинов спланировал и выполнил исследование, является единственным автором рукописи статьи и соответствует критериям авторства ICMJE. Он имеет доступ ко всем данным, использованным для анализа, и несет полную ответственность за точность и целостность анализа, одобрение всех версий текста рукописи, также является ответственным автором. В процессе проведения исследования и подготовки рукописи не получено какой-либо помощи ни от третьих лиц, ни от организаций.

Конфликт интересов и финансирование. Автор является сотрудником ООО «Берингер Ингельхайм» (Москва, Россия). Он не получал гонорара от ООО «Берингер Ингельхайм» или какого-либо другого финансирования, связанного с планированием и проведением исследования, а также подготовкой рукописи статьи.

Дополнительная информация. Компания «Берингер Ингельхайм ГмбХ» провела рецензирование статьи на предмет научной и медицинской точности, а также вопросов, касающихся соблюдения прав на интеллектуальную собственность.

Disclosure

Authorship. Sergey Goryaynov planned and conducted the study, is the only author of the manuscript and meets the ICMJE criteria for authorship. He has access to all data used for the analysis and is responsible for its accuracy and integrity, approval of all versions of the manuscript, and is also the corresponding author. No assistance was received from either third parties or organizations during conduction of the study or preparation of the manuscript.

Conflict of interest and funding. The author is an employee of Boehringer Ingelheim LLC (Russia, Moscow). He received no royalties from the employer, or any other funding related to the planning and conduct of the study, or preparation of the manuscript.

Additional Information. Boehringer Ingelheim GmbH reviewed the manuscript for medical and scientific accuracy as well as intellectual property considerations.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Planchard D, Popat S, Kerr K, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018;29(Suppl. 4):iv192-iv237.
2. Ripamonti F, Albano L, Rossini A, et al. EGFR Through STAT3 Modulates Δ N63 α Expression to Sustain Tumor-Initiating Cell Proliferation in Squamous Cell Carcinomas. *J Cell Physiol.* 2013;228(4):871-8.
3. Rosell R, Moran T, Queralt C, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2009;361(10):958-67.
4. Zhang YL, Yuan JQ, Wan KF, et al. The prevalence of EGFR mutation in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2016;7(48):78985-93.
5. Park K, Tan EH, O'Byrne K, et al. Afatinib Versus Gefitinib as First-Line Treatment of Patients With EGFR Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer (LUX-Lung 7): A Phase 2B, Open-Label, Randomised Controlled Trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(5):577-89.
6. Sequist LV, Yang JCH, Yamamoto N, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol.* 2013;31(27):3327-34.
7. Wu YL, Zhou C, Hu CP, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(2):213-22.
8. Yang JCH, Wu YL, Schuler M, et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol.* 2015;16(2):141-51.
9. Paz-Ares L, Tan EH, O'Byrne K, et al. Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial. *Ann Oncol.* 2017;28(2):270-7.
10. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(2):113-25.
11. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med.* 2020;382(1):41-50.
12. Cheng Y, He Y, Li W, et al. Osimertinib Versus Comparator EGFR TKI as First-Line Treatment for EGFR-Mutated Advanced NSCLC: FLAURA China, A Randomized Study. *Target Oncol.* 2021;16(2):165-76.
13. Han JY, Park K, Kim SW, et al. First-SIGNAL: first-line single-agent ivermectin versus gemcitabine and cisplatin trial in never-smokers with adenocarcinoma of the lung. *J Clin Oncol.* 2012;30(10):1122-8.
14. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 2009;361(10):947-57.
15. Satouchi M, Ichinose Y, Nishiwaki Y, et al. Final Analysis of Overall Survival (OS) in the IPASS, an International Multicenter Phase III Study on Gefitinib and Carboplatin Paclitaxel for Treatment-naïve NSCLC Patients. *JJLC.* 2012;52:153-60.
16. Yang J, Wu YL, Saijo N, et al. Efficacy Outcomes in First-line Treatment of Advanced NSCLC With Gefitinib (G) vs Carboplatin/paclitaxel (C/P) by Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Gene-copy Number Score and by Most Common EGFR Mutation Subtypes — Exploratory Data From IPASS. *Eur J Cancer.* 2011;47(Suppl. 1):S633.
17. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med.* 2010;362(25):2380-8.
18. Inoue A, Kobayashi K, Maemondo M, et al. Updated overall survival results from a randomized phase III trial comparing gefitinib with carboplatin-paclitaxel for chemo-naïve non-small cell lung cancer with sensitive EGFR gene mutations (NEJ002). *Ann Oncol.* 2013;24(1):54-9.
19. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(2):121-8.
20. Yoshioka H, Shimokawa M, Seto T, et al. Final overall survival results of WJTOG3405, a randomized phase III trial comparing gefitinib versus cisplatin with docetaxel as the first-line treatment for patients with stage IIIB/IV or postoperative recurrent EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2019;30(12):1978-84.
21. Wu YL, Zhou C, Liang CK, et al. First-line erlotinib versus gemcitabine/cisplatin in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: analyses from the phase III, randomized, open-label, ENSURE study. *Ann Oncol.* 2015;26(9):1883-9.
22. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(3):239-46.
23. Khozin S, Blumenthal GM, Jiang X, et al. U.S. Food and Drug Administration Approval Summary: Erlotinib for the First-Line Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer With Epidermal Growth Factor Receptor Exon 19 Deletions or Exon 21 (L858R) Substitution Mutations. *Oncologist.* 2014;19(7):774-9.
24. Zhou C, Wu YL, Chen G, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2011;12(8):735-42.
25. Zhou C, Wu YL, Chen G, et al. Final overall survival results from a randomised, phase III study of erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment of EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802). *Ann Oncol.* 2015;26:1877-83.
26. Shi YK, Wang L, Han BH, et al. First-line icotinib versus cisplatin/pemetrexed plus pemetrexed maintenance therapy for patients with advanced EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (CONVINCE): a phase 3, open-label, randomized study. *Ann Oncol.* 2017;28(10):2443-50.
27. Wu YL, Cheng Y, Zhou X, et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(11):1454-66.
28. Mok TS, Cheng Y, Zhou X, et al. Updated Overall Survival in a Randomized Study Comparing Dacomitinib with Gefitinib as First-Line Treatment in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer and EGFR-Activating Mutations. *Drugs.* 2021;81(2):257-66.

29. Yang JJ, Zhou Q, Yan HH, et al. A phase III randomised controlled trial of erlotinib vs gefitinib in advanced non-small cell lung cancer with EGFR mutations. *Br J Cancer*. 2017;116(5):568-74.

30. Griesinger F, Korol EE, Kayaniyl S, et al. Efficacy and safety of first-line carboplatin-versus cisplatin-based chemotherapy for non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *Lung Cancer*. 2019;135:196-204.

31. Vasconcelos VF, Marta GN, da Silva EM, et al. Cisplatin Versus Carboplatin in Combination With Third-Generation Drugs for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;1(1):CD009256.

32. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 2nd Edition. Chichester (UK): John Wiley & Sons, 2019; p. 285-320.

33. Steindl A, Yadavalli S, Gruber KA, et al. Neurological symptom burden impacts survival prognosis in patients with newly diagnosed non-small cell lung cancer brain metastases. *Cancer*. 2020;126(19):4341-52.

34. Holleman MS, Tinteren HV, Groen HJ, et al. First-line tyrosine kinase inhibitors in EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: a network meta-analysis. *Onco Targets Ther*. 2019;12:1413-21.

35. Zhao Y, Liu J, Cai X, et al. Efficacy and safety of first line treatments for patients with advanced epidermal growth factor receptor mutated, non-small cell lung cancer: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2019;367:15460.

36. Alanazi A, Yunusa I, Elenizi K, et al. Efficacy and safety of tyrosine kinase inhibitors in advanced non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutation: a network meta-analysis. *Lung Cancer Manag*. 2020;10(1):LMT43.

37. Kuan FC, Kuo LT, Che MC, et al. Overall survival benefits of first-line EGFR tyrosine kinase inhibitors in EGFR-mutated non-small-cell lung cancers: a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer*. 2015;113(10):1519-28.

38. Shinno Y, Goto Y, Watanabe S, et al. Evaluation of time to failure of strategy as an alternative surrogate endpoint in patients with lung cancer with EGFR mutations. *ESMO Open*. 2018;3(7):e000399.

39. Lee CK, Davies L, Wu YL, et al. Gefitinib or Erlotinib vs Chemotherapy for EGFR Mutation-Positive Lung Cancer: Individual Patient Data Meta-Analysis of Overall Survival. *J Natl Cancer Inst*. 2017;109(6).

40. Hotta K, Suzuki E, Maio MD, et al. Progression-free survival and overall survival in phase III trials of molecular-targeted agents in advanced non-small-cell Lung Cancer. *Lung Cancer*. 2013;79(1):20-6.

41. Soria JC, Massard C, Le Chevalier T. Should progression-free survival be the primary measure of efficacy for advanced NSCLC therapy? *Ann Oncol*. 2010;21(12):2324-32.

42. Belin L, Tan A, De Ruyck Y, et al. Progression-free survival as a surrogate for overall survival in oncology trials: a methodological systematic review. *Br J Cancer*. 2020;122(11):1707-14.

43. Hotte SJ, Bjarnason GA, Heng DY, et al. Progression-free survival as a clinical trial endpoint in advanced renal cell carcinoma. *Curr Oncol*. 2011;18(Suppl. 2):S11-S19.

44. Johnson KR, Liauw W, Lassere MND. Evaluating surrogacy metrics and investigating approval decisions of progression-free survival (PFS) in metastatic renal cell cancer: a systematic review. *Ann Oncol*. 2015;26(3):485-96.

45. Yoon HY, Ryu JS, Sim YS, et al. Clinical significance of EGFR mutation types in lung adenocarcinoma: A multi-centre Korean study. *PLoS One*. 2020;15(2):e0228925.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Результаты отобранных исследований, использованные для статистического анализа Results of the included trials used for statistical analysis							
	ARCHER 1050	CONVINCE	ENSURE	EURTAC	First-SIGNAL	FLAURA	FLAURA China
Общая популяция	0,75 [0,59; 0,95]	0,97 [0,72; 1,31]	0,91 [0,63; 1,31]	0,93 [0,64; 1,35]	1,04 [0,50; 2,18]	0,80 [0,64; 1,00]	0,85 [0,56; 1,29]
Del 19	0,85 [0,62; 1,16]	0,83 [0,55; 1,27]	0,79 [0,48; 1,30]	0,94 [0,57; 1,54]	–	0,68 [0,51; 0,90]	0,61 [0,32; 1,18]
L858R	0,67 [0,47; 0,94]	1,14 [0,74; 1,76]	1,05 [0,60; 1,84]	0,99 [0,56; 1,76]	–	1,00 [0,71; 1,40]	1,02 [0,59; 1,78]
мЦНС +	–	–	–	–	–	0,83 [0,53; 1,30]	0,95 [0,45; 1,97]
мЦНС -	–	–	–	–	–	0,79 [0,61; 1,01]	0,77 [0,47; 1,29]
ECOG 0	1,06 [0,67; 1,70]	–	–	–	–	0,93 [0,63; 1,37]	–
ECOG 1	0,70 [0,54; 0,92]	–	–	–	–	0,70 [0,54; 0,91]	0,73 [0,47; 1,15]

Примечание. Данные являются ОР и 95% ДИ.
Note. Data are hazard ratio and 95% confidence interval.

Результаты отобранных исследований, использованные для статистического анализа (Окончание) Results of the included trials used for statistical analysis (The ending)							
	IPASS	LUX-Lung 3	LUX-Lung 6	LUX-Lung 7	NEJ002	OPTIMAL	WJTOG3405
Общая популяция	1,00 [0,76; 1,33]	0,88 [0,66; 1,17]	0,93 [0,72; 1,22]	0,86 [0,66; 1,12]	0,89 [0,63; 1,24]	1,19 [0,83; 1,71]	1,25 [0,88; 1,78]
Del 19	0,79 [0,54; 1,15]	0,54 [0,36; 0,79]	0,64 [0,44; 0,94]	0,83 [0,58; 1,17]	0,83 [0,52; 1,34]	1,52 [0,92; 2,52]	1,41 [0,85; 2,34]
L858R	1,44 [0,90; 2,30]	1,30 [0,80; 2,11]	1,22 [0,81; 1,83]	0,91 [0,62; 1,36]	0,82 [0,49; 1,38]	0,92 [0,55; 1,54]	1,09 [0,66; 1,80]
мЦНС +	–	1,15 [0,49; 2,67]	1,13 [0,56; 2,26]	1,16 [0,61; 2,21]	–	–	–
мЦНС -	–	0,71 [0,50; 1,00]	0,75 [0,55; 1,02]	0,81 [0,61; 1,07]	–	–	–
ECOG 0	–	0,96 [0,54; 1,71]	0,82 [0,48; 1,38]	1,32 [0,80; 2,18]	0,81 [0,48; 1,32]	–	–
ECOG 1	–	0,71 [0,49; 1,01]	0,83 [0,59; 1,16]	0,75 [0,55; 1,02]	1,00 [0,64; 1,56]	–	–

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.08.2021
Статья принята к печати / The article approved for publication: 08.10.2021



SC-RU-03049 август 2021

Сетевой метаанализ для клиницистов

А.А. Богданов✉, Ан.А. Богданов

ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Принятие решений в клинической практике требует учета относительной эффективности и безопасности медицинских вмешательств. Систематический обзор и метаанализ, результаты которых имеют высший уровень достоверности в доказательной медицине, допускают сравнивать одновременно эффективность только двух вмешательств, при условии, что между ними проведено прямое сопоставление в наборе рандомизированных контролируемых исследований. Развитие статистических методов привело к развитию метода сетевого метаанализа, его применение позволяет проводить сравнение более чем для двух вмешательств и даже в том случае, если вмешательства не сопоставлены напрямую в рандомизированных контролируемых исследованиях, но имеют общее вмешательство сравнения. За счет этого сетевой метаанализ все чаще используется в качестве доказательной базы эффективности медицинских вмешательств. Однако есть важные допущения и условия, лежащие в основе выполнения сетевого метаанализа. В настоящей работе мы попытались изложить основные аспекты сетевого метаанализа, важные для клиницистов в части его выполнения и интерпретации результатов.

Ключевые слова: доказательная медицина, сравнительная эффективность медицинских вмешательств, сетевой метаанализ
Для цитирования: Богданов А.А., Богданов Ан.А. Сетевой метаанализ для клиницистов. Современная Онкология. 2021; 23 (3): 418–424. DOI: 10.26442/18151434.2021.3.201202

REVIEW

Network meta-analysis for clinicians

Alexey A. Bogdanov✉, Andrey A. Bogdanov

Saint Petersburg Clinical Research and Practice Centre for Specialized Types of Medical Care (Oncological), Saint Petersburg, Russia

Abstract

Decision making in clinical practice requires consideration of the relative efficacy and safety of medical interventions. A systematic review and meta-analysis, the results of which have the highest level of confidence in evidence-based medicine, only compare the effectiveness of two interventions, provided that there is a direct comparison between them in a set of randomized controlled trials. The development of statistical methods has led to the development of the network meta-analysis method, the application of which allows comparison for more than two interventions and even if the interventions were not directly compared in randomized controlled trials, but have a common comparison intervention. As a result, network meta-analysis is increasingly being used as an evidence base for the effectiveness of medical interventions. However, there are important assumptions and conditions underlying the performance of network meta-analysis. In this work, we tried to outline the main aspects of network meta-analysis that are important for clinicians in terms of its implementation and interpretation of its results.

Keywords: evidence-based medicine, comparative effectiveness of medical interventions, network meta-analysis

For citation: Bogdanov AA, Bogdanov AnA. Network meta-analysis for clinicians. Journal of Modern Oncology. 2021; 23 (3): 418–424. DOI: 10.26442/18151434.2021.3.201202

Введение

Систематический обзор и метаанализ (МА) рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) считаются наивысшим уровнем достоверности доказательств относительной эффективности медицинских вмешательств [1, 2]. Систематический обзор является обзором по четко сформулированному вопросу (вопросам), в котором выявление, отбор и оценка всех соответствующих исследований, анализ их данных производятся с помощью систематических и воспроизводимых методов [3, 4]. В зависимости от цели и возможности синтеза данных разных исследований систематический обзор может содержать или не содержать МА, который является статистическим методом объединения количественных результатов. Стандартный парный МА ограничен возможностью сравнения между собой показателей эффективности только двух медицинских вмешательств при условии, что они получены в ходе непосредственного сопоставления [5].

Поэтому парный МА ограничен доступностью выполненных РКИ. Это является проблемой при необходимости сравнения эффективности нескольких конкурирующих вмешательств, поскольку маловероятно, что РКИ обеспечат прямые сравнения для всех представляющих интерес вмешательств.

Для преодоления данной проблемы предложено расширение парного МА, которое позволило выполнять не прямое (косвенное) сравнение нескольких конкурирующих вмешательств при отсутствии данных их прямого сопоставления [6, 7]. Метод непрямого сравнения подразумевает, что, если не существует результатов РКИ, напрямую сопоставляющих вмешательства А и В, но есть итоги РКИ, сравнивающие каждое из вмешательств с вмешательством С (общее вмешательство, например, плацебо), статистическое объединение этих результатов позволяет сравнить вмешательств А и В между собой (рис. 1) [8]. В основе лежит очень простая идея. Представим, что есть 3 пациента: А, В и С. Мы знаем,

Информация об авторах / Information about the authors

✉Богданов Алексей Александрович – канд. физ.-мат. наук, зам. дир. по науч. работе ГБУЗ СПб КННЦСВМП(о). E-mail: a.bogdanov@oncocentre.ru; ORCID: 0000-0002-7887-4635

Богданов Андрей Александрович – мл. науч. сотр. ГБУЗ СПб КННЦСВМП(о). E-mail: vip.nasa@bk.ru

✉Alexey A. Bogdanov – Cand. Sci. (Phys.-Math.), Saint Petersburg Clinical Research and Practice Centre for Specialized Types of Medical Care (Oncological). E-mail: a.bogdanov@oncocentre.ru; ORCID: 0000-0002-7887-4635

Andrey A. Bogdanov – Res. Assist., Saint Petersburg Clinical Research and Practice Centre for Specialized Types of Medical Care (Oncological). E-mail: vip.nasa@bk.ru

что пациент А на 10 кг тяжелее пациента С, а пациент В на 7 кг тяжелее пациента С. Отсюда получается, что пациент А самый тяжелый и он на 3 кг тяжелее пациента В. Также возможно ранжировать пациентов по массе тела (МТ): 1 – А, 2 – В, 3 – С. Таким образом, взяв за основу МТ пациента С и сравнив с ним МТ остальных пациентов, мы получили сравнение МТ пациентов А и В, а также расположили всех пациентов по МТ. Допущением в данном сравнении является то, что измеренные МТ точно отражают истинные МТ пациентов, т.е. измерительный инструмент имел достаточную точность. Также понятно, что такие же относительные МТ и ранги можно получить, если ориентиром является другой пациент, и как отношения МТ расширилось, если бы измерения проводили для большего числа пациентов.

Развитием метода непрямого сравнения стал сетевой метаанализ (СМА) – статистическая модель, объединяющая данные прямых и непрямых сравнений в сеть доказательств (отображаемую сетевым графиком сравнений; рис. 2), чтобы сделать вывод об относительной эффективности и безопасности нескольких вмешательств. Другими названиями для СМА являются: МА сравнения смешанных вмешательств или МА множественных вмешательств [9, 10]. Основное преимущество СМА заключается в том, что он дает согласованные оценки относительных эффектов всех вмешательств по сравнению с любыми другими в рамках единого анализа с использованием как прямых, так и косвенных доказательств, а также правильно включая относительные эффекты из исследований с более чем двумя группами (предотвращает двойной учет пациентов). Это приводит к большей точности оценки эффекта лечения и возможности согласованно ранжировать все вмешательства. Как и стандартный МА, СМА может выполняться для большинства типов результатов РКИ: непрерывных, дихотомических, частот событий, данных на основе моделей выживаемости с использованием соответствующей шкалы – разность средних, отношение шансов (ОШ), отношение рисков (ОР) и т.д. Сравнение МА и СМА представлено в табл. 1. За последнее время СМА стал признанным методом доказательной медицины [11–15] и количество публикаций с результатами СМА, в том числе в области онкологии, прогрессивно растет [16, 17]. В настоящей работе рассмотрены основные аспекты СМА, важные для клиницистов в части выполнения СМА и интерпретации его результатов.

Выполнение сетевого метаанализа, условия и допущения

Адекватность доказательной базы, которая зависит как от внутренних, так и от внешних факторов, требуется для проведения и стандартного МА, и СМА. Использование системного подхода гарантирует отсутствие внутренней предвзятости при выборе исследований. Таким образом, систематический обзор является первым шагом, который может быть проведен, например, в соответствии с руководством PRISMA [18] для МА или его расширением для СМА [19]. Заранее должен быть разработан протокол, включающий один или несколько четко определенных исследовательских вопросов для популяции пациентов, вмешательства, структуру результатов, а также четкое изложение критериев включения и исключения.

Внешне адекватность доказательной базы зависит от качества соответствующих исследований и от того, полностью ли их результаты опубликованы. Для определения качества рандомизированных исследований можно, например, использовать Кокрановский метод определения риска систематической ошибки [20]. Систематический поиск исследований должен выполняться в нескольких подходящих онлайн-базах данных (например, PubMed, Embase) по заранее определенной стратегии поиска. Предпочтительно, чтобы стратегию поиска разработали при участии медицинского библиотекаря [21, 22]. Возможно включение дополнительных источников, например, аннотаций основных тематических конференций. Однако в аннотациях конференций может быть

Рис. 1. Иллюстрация метода непрямого сравнения.
Fig. 1. Illustration of the indirect comparison method.

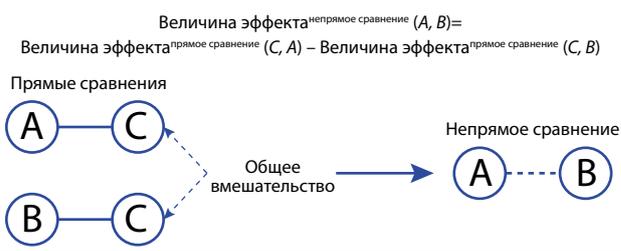
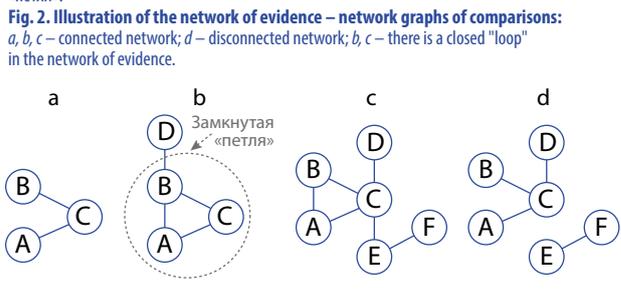


Рис. 2. Иллюстрация сети доказательств – сетевые графики сравнений: a, b, c – связанная сеть; d – разъединенная сеть; b, c – в сети доказательств есть замкнутая «петля».
Fig. 2. Illustration of the network of evidence – network graphs of comparisons: a, b, c – connected network; d – disconnected network; b, c – there is a closed "loop" in the network of evidence.



представлено лишь ограниченное описание дизайна исследования, а сама информация, возможно, устарела по сравнению с более поздними полными публикациями [23, 24].

В МА и СМА публикационная предвзятость может являться серьезной проблемой. Публикационная предвзятость возникает, когда вероятность публикации положительных результатов выше, чем отрицательных. Ошибка может появиться как на уровне исследований, когда они остаются неопубликованными, так и на уровне результатов, когда их публикуют лишь частично. Также есть вероятность возникновения систематической ошибки, когда проводятся малые исследования с небольшим числом участников. К настоящему времени методы оценки систематической ошибки публикаций в МА хорошо отработаны (например, воронкообразные графики [25]), и при наличии достаточных данных их можно применять к отдельным попарным сравнениям в сети доказательств. В качестве альтернативы также предложили методы оценки систематической ошибки публикаций для всей сети [26, 27].

После формирования базы исследований, включенных в анализ, необходимо в первую очередь понять геометрию сети доказательств. Геометрия сети показывает, какие вмешательства сравнивали непосредственно в РКИ, а какие – только косвенно. Геометрию сети визуализируют с помощью сетевого графика (рис. 2). Условием выполнимости СМА является связанная сеть (см. рис. 2, a, b, c). Если сеть несвязанная (см. рис. 2, d), проведение СМА в такой сети доказательств невозможно [28].

К допущениям сетевого анализа относятся однородность, транзитивность и согласованность. Концепция однородности подразумевает, что истинный эффект вмешательства должен быть одинаков во всех исследованиях, в которых проводится прямое сравнение между одними и теми же вмешательствами. Поэтому, как и для стандартного МА, в исследованиях, включенных в СМА, необходимо учитывать различные потенциальные источники неоднородности: клинические, методологические и статистические [29]. Также фундаментальное предположение о достоверности СМА состоит в том, что нет никаких других систематических различий между включенными клиническими испытаниями и сравнениями, кроме сравниваемых вмешательств, т.е. выполняется допущение транзитивности [8, 30]. Один из способов понять, соблюдается ли допущение транзитивности, заключается в том, что, если представить гипотетиче-

Таблица 1. Сравнение стандартного и сетевого метаанализа Table 1. Comparison of standard and network meta-analysis		
Характеристика	Стандартный метаанализ	Сетевой метаанализ
Количество сравниваемых вмешательств	2	>2
Вопросы, на которые отвечает анализ	Какова эффективность или риск вреда одного вмешательства по сравнению с другим?	Какие вмешательства эффективны и/или безопасны? Какое вмешательство наиболее эффективно и/или безопасно? Какова сравнительная эффективность и/или безопасность двух вмешательств, которые не сравнивались напрямую?
Существует ли риск необъективности оценки из-за качества включаемых исследований?	Да, существуют методы определения качества	Да, существуют методы определения качества
Условия и допущения	Однородность включенных исследований	Связанная сеть Однородность включенных исследований Транзитивность Согласованность
Источники систематической ошибки	Публикационная предвзятость и данные из малых исследований Корректность критериев включения и алгоритма поиска исследований	Публикационная предвзятость и данные из малых исследований Корректность критериев включения и алгоритма поиска исследований
Вид результатов на выходе	Суммарная оценка эффекта и форест-график	Сетевой график сравнений Суммарная оценка эффекта и форест-график Статистика ранжирования
Ограничения применения	Модификаторы эффекта в исследованиях создают неоднородность Систематические ошибки могут привести к вводящим в заблуждение результатам	Модификаторы эффекта в исследованиях создают неоднородность Систематические ошибки могут привести к вводящим в заблуждение результатам

ское РКИ, в котором представлено сравнение всех входящих в сеть вмешательств, все участники исследований, составляющих сеть, могут быть рандомизированы для любого вмешательства. Допущения однородности и транзитивности должны исходно проверить в результате качественного объединения данных в ходе систематического обзора. При планировании СМА важно оценить модификаторы эффекта и включить такие характеристики, как средний возраст пациента, гендерное распределение, тяжесть заболевания и широкий спектр других вероятных характеристик. Для того чтобы СМА давал достоверные результаты, важно, чтобы распределение модификаторов эффекта было аналогичным, поскольку этот баланс увеличивает вероятность достоверных результатов непрямого сравнения. Необходимо представлять систематизированную (и даже табличную) информацию об этих характеристиках, если таковая имеется. Эта информация помогает эмпирически оценить обоснованность предположения о транзитивности, проанализировав распределение потенциальных модификаторов эффекта по испытаниям [14].

Фактически ни одно из исследований не является точно подобным, поскольку всегда существуют различия в факторах, связанных с пациентом, заболеванием или самим исследованием, внутри или между исследованиями, которые искажают предполагаемый эффект лечения [31]. Степень неоднородности в СМА возможно определить количественно с помощью Q-статистики или статистики I^2 , при этом если процент I^2 приближается к 50 или больше, то это обычно рассматривается как существенная неоднородность. Если между исследованиями наблюдается неоднородность, тогда при проведении СМА аналогично МА следует применять модель случайных эффектов, а не модель фиксированных эффектов [29]. При осуществлении МА с использованием модели фиксированных эффектов предполагается, что есть только один «истинный» эффект лечения, лежащий в основе каждого исследования, а объединенная оценка лечения представляет собой лишь средневзвешенное значение наблюдаемых эффектов лечения в каждом отдельном исследовании [29, 32]. Однако в МА «случайных эффектов» предполагается, что существует несколько «истинных» эффектов лечения и что они случайным образом различаются в разных исследованиях, поскольку причины разных «истинных» эффектов неизвестны. Таким образом, объединенная

оценка эффекта лечения с помощью модели случайных эффектов имеет больший доверительный интервал (ДИ), чем в модели с фиксированными эффектами для учета неоднородности между «истинными» эффектами исследований, что делает ее оценки более реалистичными. Следовательно, при наличии значительной гетерогенности МА и СМА с использованием модели случайных эффектов предпочтительнее, поскольку результаты МА могут обобщить на более широкую популяцию пациентов, а не только на пациентов, которых включили в отдельные исследования [29, 32].

Статистическое проявление транзитивности называется согласованностью, а ее отсутствие – несогласованностью [30, 33]. Иными словами, если соблюдение транзитивности касается обоснованности только не прямых сравнений, то согласованность является статистической мерой транзитивности и означает эквивалентность прямых и не прямых доказательств. В сетях с замкнутыми «петлями» (см. рис. 2, *b*, *c*) доступны как прямые, так и не прямые доказательства, и предполагается, что для каждого попарного сравнения (A–B, B–C, A–C) прямые и не прямые оценки должны быть согласованными. Отсутствие этого нарушает транзитивность, что приводит к невозможности сделать вывод, например, что A лучше, чем B, на основании результатов испытаний, которые уже доказали, что A лучше, чем C, а C лучше, чем B [33, 34]. Существуют тесты, которые оценивают согласованность (точнее, несогласованность) в сети в целом (глобальные тесты) или на определенных путях (например, замкнутые «петли») сети (локальные тесты) [35]. Если выявлена несогласованность, имеется несколько подходов к ее устранению. Во-первых, необходимо убедиться, что при извлечении данных нет ошибок. Далее важно более внимательно изучить потенциальные модификаторы эффекта исследований в рамках несогласованных циклов. Модели сетевой метарегрессии могут приспособить для проверки того, как модификаторы потенциального эффекта, возможно, повлияют на результаты. Анализ чувствительности, включающий исследования, которые могут быть источниками несоответствия, также, вероятно, полезен для оценки надежности результатов. Однако, если имеется существенная несогласованность и источники не идентифицированы, СМА не может выполняться [8, 13].

Предположим, что все условия и допущения исполнены. Например, сеть доказательств является связанной, есть

транзитивность, несогласованность отсутствует, гетерогенность незначительна и корректно использовать модель фиксированных эффектов. Можно приступать к выполнению самого СМА, и нам нужна вычислительная модель, которая позволит объединить все доступные сетевые данные эффективным и внутренне согласованным образом. Для выполнения СМА разработали несколько статистических методов [33], основанных на частотном или байесовском анализе. Частотный и байесовский подходы к статистике различаются своими определениями вероятности.

Частотный анализ вычисляет вероятность того, что наблюдаемые данные могут иметь место при их выборочном распределении для гипотетических значений параметров. Другими словами, частотный подход определяет вероятность события в терминах того, как часто ожидается событие, если мы повторим какой-то процесс (например, эксперимент) много раз [36]. Результаты в частотном анализе представлены в виде точечной оценки (меры эффекта, например, такие как ОШ, ОР, разность средних) с 95% ДИ (confidence interval – CI) аналогично результатам стандартного МА [37, 38]. Это делает интерпретацию итогов СМА, выполненного с использованием частотного подхода, понятным для клиницистов.

Байесовский анализ полагается на распределение вероятностей всех параметров модели с учетом наблюдаемых данных, а также на предварительные предположения (например, из внешней информации) о значениях параметров, которые полностью покрывают неопределенность в интересующих параметрах и, таким образом, возможны прямые утверждения о вероятности этих параметров (например, вероятность того, что одно вмешательство превосходит другое) [39, 40]. Результаты СМА с использованием байесовского подхода обычно представляются в виде точечной оценки с 95% байесовским ДИ (credible interval – CrI) и получены с помощью моделирования методами Монте-Карло с цепями Маркова, что позволяет прогонять модель несколько раз до достижения сходимости. Одним из преимуществ байесовского подхода является то, что он имеет простой способ прогнозирования и возможность включения различных источников неопределенности с более гибкой статистической моделью [41, 42].

Фактически ни один из методов для выполнения СМА не является более эффективным и действенным, чем другой. Хотя модели СМА и могут различаться по своему статистическому подходу, важно то, что все они должны давать одинаковые результаты, когда объем выборки достаточен [43]. Проведенные сравнения использования частотного и байесовского подходов для выполнения СМА показали, что возможно отличие в полученных величинах сравнительных эффектов, однако ранжирование вмешательств и направление сравнительных эффектов не зависят от выбранного подхода [44]. Необходимость использования моделирования методами Монте-Карло с цепями Маркова в байесовском подходе для выполнения СМА требует гораздо больших вычислительных ресурсов. Кроме этого, как уже упоминалось, результаты на выходе СМА, выполненного в рамках частотного анализа, аналогичны результатам стандартного МА. По нашему мнению, использование частотного подхода является более привлекательным для клинициста.

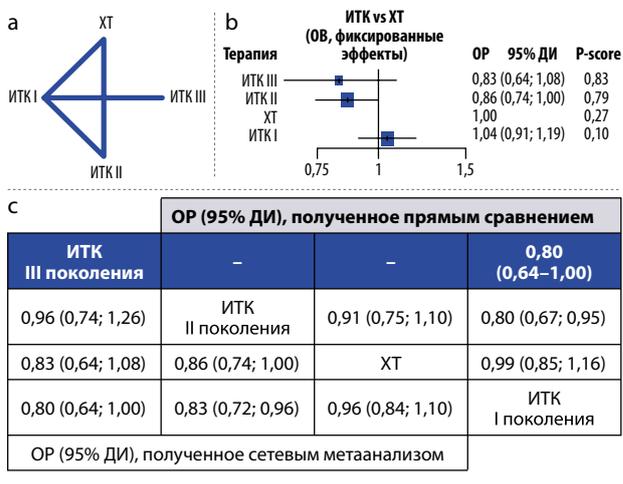
Необходимо также сказать о компьютерных программах, которые могут быть использованы для выполнения СМА. В первую очередь это пакеты, разработанные в свободной среде программирования R, бесплатно доступные каждому: пакет netmeta, который позволяет выполнять СМА в рамках частотного анализа [45], и пакет gemtc для выполнения СМА на основе байесовской иерархической структуры [46]. Также возможность выполнения СМА присутствует в коммерчески доступных программных пакетах, таких как STATA, SAS, WinBUGS.

Представление и интерпретация результатов сетевого метаанализа

СМА позволяет сравнивать относительный эффект между любой парой вмешательств. В качестве примера рассмотрим

Рис. 3. Результаты СМА, полученные в работе: а – сетевой график сравнений; б – форест-график результатов сравнения эффективности применяемых в 1-й линии терапии пациентов с распространенным EGFR-ассоциированным НМРЛ ИТК в сравнении с ХТ с точки зрения ОВ, построенный при выполнении СМА; с – таблица лиг результатов сравнения эффективности, используемых в 1-й линии терапии пациентов с распространенным EGFR-ассоциированным НМРЛ ИТК с точки зрения ОВ, полученная при выполнении СМА [47].

Fig. 3. Network meta-analysis results obtained in: а – network graph of comparisons; б – forest plot obtained in network meta-analysis comparing the efficiency of tyrosine kinase inhibitors (TKI) used in first line therapy of patients with advanced EGFR-associated non-small-cell lung carcinoma versus chemotherapy in terms of overall survival (OS); с – league table obtained in network meta-analysis comparing the efficiency of TKI used in first line therapy of patients with advanced EGFR-associated NSCLC in terms of OS [47].



результаты сравнения эффективности 1-й линии терапии разными поколениями ингибиторов EGFR-тирозинкиназы (ИТК) у пациентов с распространенным EGFR-ассоциированным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), полученные нашей группой при выполнении СМА данных (ОР) общей выживаемости (ОВ) [47]. В случае 1-й линии терапии указанных пациентов уже имелись данные РКИ, где сравнивали эффективность ИТК I поколения и химиотерапии (ХТ), ИТК II поколения и ХТ, ИТК II и I поколения, ИТК III и I поколения [48]. Однако РКИ, в которых сопоставляли бы между собой ИТК III и II поколения в 1-й линии терапии, не проводились, что отражает сетевой график сравнений (рис. 3, а).

На рис. 3, б представлен форест-график результатов сравнения эффективности применяемых в 1-й линии терапии пациентов с распространенным EGFR-ассоциированным НМРЛ ИТК в сравнении с ХТ с точки зрения ОВ, полученный при выполнении СМА. Видно, что значения ОР для ИТК II и III поколения по отношению к ХТ близки и свидетельствуют о выигрыше в эффективности (ОР<1), в то время как применение ИТК I поколения даже немного проигрывает ХТ (ОР>1). В правой части рис. 3, б представлены результаты ранжирования вмешательств, вычисленные с помощью метода ранжирования P-score [49], применяемого в частотном анализе. Отметим, что для ранжирования при выполнении СМА с применением байесовского подхода используется аналогичный статистический метод SUCRA [50]. Значения P-score в нашем примере свидетельствуют о том, что ИТК II и III поколения проявляют примерно одинаковую между собой эффективность с точки зрения влияния на ОВ и лучшую эффективность по сравнению с ИТК I поколения и ХТ в 1-й линии терапии пациентов с распространенным EGFR-ассоциированным НМРЛ.

Для отображения результатов попарного сравнения между собой каждого из вмешательств в ходе СМА используется так называемая таблица лиг, представленная на рис. 3, с. По диагонали слева направо в таблице лиг располагают наименования сравниваемых вмешательств. Их очередность может быть любой, но обычно, как в нашем примере, используют порядок, полученный в ходе ранжирования. Под диагональю приведены результаты ОР (в скобках 95% ДИ), полученные в ходе СМА, над диагональю – показатели, вы-

численные только из анализа данных прямых сравнений. Чтобы прочитать значение ОР, необходимо в случае прямых сравнений сопоставить строку (сравниваемое вмешательство) со столбцом (вмешательство сравнения), для результата СМА – наоборот, столбец со строкой. В полученной ячейке будет представлено искомое значение. Например, мы хотим узнать, что дает прямое сравнение ИТК III поколения против ИТК I поколения, – значение ОР 0,80 (0,64–1,00), такое же значение получено и СМА. В данном случае это говорит о том, что ИТК III поколения не сравнивали напрямую с ИТК II поколения и ХТ, таким образом, СМА выдает значение, основанное только на объединении прямых сравнений. Сравним теперь ИТК III и II поколения. Видно, что в ячейке прямых сравнений прочерк (РКИ не проводились). Значение ОР, полученное СМА, составляет 0,96 (0,74–1,26). Данный результат свидетельствует о том, что применение ИТК III и II поколения в 1-й линии для терапии пациентов с распространенным EGFR-ассоциированным НМРЛ не отличается с точки зрения влияния на ОВ. Таким образом, в результате выполнения СМА в приведенном примере мы можем сделать статистически обоснованные выводы, которые могут являться значимыми с клинической точки зрения. Например, в данной ситуации, зная, что мутация Т790М является основной, приводящей к резистентности к ИТК I и II поколения [51], можно предполагать, что если нет разницы в ОВ при применении ИТК II и III поколения, то логично использовать в 1-й линии терапии именно ИТК II поколения, поскольку мы объективно знаем, какой будет последующая линия терапии в большинстве случаев при прогрессировании (ИТК III поколения) [47].

Однако следует проявлять особую осторожность при интерпретации результатов и выводах из СМА. Такие выводы должны зависеть от изученных результатов. Клиническую полезность вмешательств можно будет лучше понять, если в анализе будут учитываться одновременно как эффективность, так и безопасность. Также важно принимать во внимание то, являются ли оцениваемые в РКИ исходы суррогатными или клиническими, важными для пациентов исходами [13]. Для СМА и стандартного МА существуют ограничения в интерпретации, например, с точки зрения кроссовера в исследованиях. Выполнение СМА и МА на основе индивидуальных данных участников РКИ является перспективным подходом для устранения, в том числе и этого ограничения [52, 53]. Но для этого необходимо, чтобы эти данные представили при публикации результатов клинических исследований.

С другой стороны, существует возможность сопоставления результатов СМА на основе РКИ с результатами, полученными в ходе, например, наблюдательных исследований. Иными словами, возможно использование реальных

данных об эффективности медицинских вмешательств для воспроизведения данных клинических испытаний [54, 55]. В частности, в случае нашего примера можно привести для подтверждения результатов выполненного нами СМА результаты, полученные в многоцентровом когортном исследовании осимертиниба в сравнении с афатинибом в качестве терапии 1-й линии пациентов с НМРЛ с мутацией EGFR, где показана их сравнимая эффективность с точки зрения влияния на ОВ с некоторым превосходством афатиниба и также сделано предположение о лучшей эффективности последовательности применения афатиниб–осимертиниб по сравнению только с осимертинибом в 1-й линии [56].

Следует отметить, что многие клиницисты до некоторой степени знакомы со статистической базой стандартного МА и могут выполнять этот анализ самостоятельно. Однако статистическая структура СМА намного сложнее, как и интерпретация его результатов. Поскольку в настоящее время доступны более простые в использовании программы для проведения СМА, многие клиницисты пытаются провести СМА самостоятельно, сталкиваясь иногда с неудачей самого анализа, неадекватным объединением вмешательств и интерпретацией результатов. Поэтому, чтобы улучшить построение достоверной модели СМА и адекватно интерпретировать его результаты, проведение СМА желательно осуществлять совместно опытным клиницистом и статистиком [15].

Заключение

В настоящей работе мы попытались изложить основные аспекты СМА, важные для клиницистов в части выполнения СМА и интерпретации его результатов. Важность СМА для клиницистов заключается в возможности выполнения сравнений между вмешательствами, которые ранее не сопоставлялись в РКИ, в сравнении относительной эффективности и безопасности более двух вмешательств одновременно, в ранжировании вмешательств с точки зрения их относительной эффективности или безопасности. Несмотря на то, что в последние годы проделана большая работа по улучшению представления и интерпретируемости результатов СМА, клиницисты должны проявлять осторожность при чтении результатов СМА и тщательно учитывать многие из тех же ограничений, с которыми сталкиваются в стандартном МА. Вместе с тем СМА становится все более значимым для формирования клинической доказательной базы и должен войти в рутинную клиническую практику для повышения качества оказания высокотехнологичной медицинской помощи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Masic I, Miokovic M, Muhamedagic B. Evidence based medicine – new approaches and challenges. *Acta Inform Med.* 2008;16(4):219–25. DOI:10.5455/aim.2008.16.219–225
- Murad MH, Asi N, Alsawas M, Alahdab F. New evidence pyramid. *Evidence Based Medicine.* 2016;21(4):125–7. DOI:10.1136/ebmed-2016-110401
- Lockwood C, Oh EG. Systematic reviews: Guidelines, tools and checklists for authors. *Nurs Health Sci.* 2017;19(3):273–7. DOI:10.1111/nhs.12353
- Khan KS, Kunz R, Kleijnen J, Antes G. Five steps to conducting a systematic review. *J R Soc Med.* 2003;96(3):118–21. DOI:10.1258/jrsm.96.3.118
- Berlin JA, Golub RM. Meta-analysis as Evidence: Building a Better Pyramid. *JAMA.* 2014;312(6):603–6. DOI:10.1001/jama.2014.8167
- Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol.* 1997;50(6):683–91. DOI:10.1016/s0895-4356(97)00049-8
- Higgins JP, Whitehead A. Borrowing strength from external trials in a meta-analysis. *Stat Med.* 1996;15(24):2733–49. DOI:10.1002/(sici)1097-0258(19961230)15:24<2733::aid-sim562>3.0.co;2-0
- Salanti G. Indirect and mixed-treatment comparison, network, or multiple-treatments meta-analysis: many names, many benefits, many concerns for the next generation evidence synthesis tool. *Res Synth Methods.* 2012;3(2):80–97. DOI:10.1002/jrsm.1037
- Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *Br Med J (Clin Res Ed).* 2005;331(7521):897–900. DOI:10.1136/bmj.331.7521.897
- Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med.* 2004;23(20):3105–24. DOI:10.1002/sim.1875
- Faltinsen EG, Storebø OJ, Jakobsen JC, et al. Network meta-analysis: the highest level of medical evidence? *BMJ Evid Based Med.* 2018;23(2):56–9. DOI:10.1136/bmjebm-2017-110887
- Dias S, Caldwell DM. Network meta-analysis explained. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2019;104(1):F8–12. DOI:10.1136/archdischild-2018-315224
- Rouse B, Chaimani A, Li T. Network meta-analysis: an introduction for clinicians. *Intern Emerg Med.* 2017;12(1):103–11. DOI:10.1007/s11739-016-1583-7
- Tonin FS, Rotta I, Mendes AM, Pontarolo R. Network meta-analysis: a technique to gather evidence from direct and indirect comparisons. *Pharm Pract (Granada).* 2017;15(1):943. DOI:10.18549/PharmPract.2017.01.943
- Ter Veer E, van Oijen MGH, van Laarhoven HWM. The Use of (Network) Meta-Analysis in Clinical Oncology. *Front Oncol.* 2019;9:822. DOI:10.3389/fonc.2019.00822

ГИОТРИФ® В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ EGFR+ НМРЛ¹

- Обладает сравнимой эффективностью с осимертинибом по влиянию на ОВ^{2,3}
- Позволяет обеспечить лекарственной терапией больше пациентов, чем более дорогостоящие препараты⁴

НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого, ОВ – общая выживаемость.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Гиотриф®, РУ: ЛП-002275. **2.** Ito K., Morise M., Wakuda K. et al. A multicenter cohort study of osimertinib compared with afatinib as first-line treatment for EGFR-mutated non-small-cell lung cancer from practical dataset: CJLSG1903. ESMO Open. 2021 Jun;6(3):100115. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100115. **3.** Горяинов С.В. Сравнение влияния афатиниба и осимертиниба на общую выживаемость в 1-й линии лекарственного лечения EGFR-положительного метастатического немелкоклеточного рака легкого: сетевой метаанализ. Современная Онкология. 2021;23(3):462-471. DOI: 10.26442/18151434.2021.3.201111. **4.** На основании данных Государственного реестра лекарственных средств по состоянию на сентябрь 2021 г., доступного по ссылке: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ГИОТРИФ® (в сокращении).

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции по медицинскому применению препарата ГИОТРИФ®. Регистрационное удостоверение: ЛП-002275. Торговое наименование: ГИОТРИФ®. МНН: афатиниб. Лекарственная форма и состав: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг, 30 мг, 40 мг и 50 мг. Активное вещество: афатиниб дималеат. Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство – протеинтирозинкиназы ингибитор. Показания к применению: ГИОТРИФ® показан в качестве монотерапии для лечения: местнораспространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) с мутацией (мутациями) рецептора эпидермального фактора роста EGFR; метнораспространенного или метастатического плоскоклеточного НМРЛ у пациентов, прогрессирующих на фоне или после химиотерапии на основе препаратов платины. Противопоказания: гиперчувствительность к афатинибу или к любому компоненту препарата; тяжелые нарушения функции печени; детский возраст до 18 лет; беременность и период грудного вскармливания. С осторожностью: кератит; язвенный кератит; выраженная сухость глаз; интерстициальная болезнь легких; нарушения фракции выброса левого желудочка; сопутствующие заболевания сердца; непереносимость галактозы, синдром нарушения всасывания галактозы/глюкозы или дефицит лактазы. Способ применения и дозы: таблетки принимают внутрь, натощак, не менее чем за 1 час до приема пищи или спустя 3 часа после приема пищи. Таблетки проглатывают целиком, запивая водой. У пациентов с НМРЛ и положительным результатом теста на мутации EGFR, ранее не получавших терапию ингибиторами тирозинкиназы EGFR, рекомендуемая доза составляет 40 мг один раз в день. У пациентов с НМРЛ и положительным результатом теста на мутации EGFR, ранее получавших терапию ингибиторами тирозинкиназы EGFR, составляет 50 мг один раз в день. У пациентов с плоскоклеточным НМРЛ, которые ранее получали терапию первой линии на основе соединений платины, рекомендуемая доза составляет 40 мг один раз в день. Лечение должно продолжаться до прогрессирования заболевания или развития признаков неприемлемой токсичности. Максимальная суточная доза во всех клинических случаях составляет 50 мг. Побочное действие: диарея, тошнота, рвота, стоматит, хейлит, диспепсия, панкреатит; кровотечения из носа, ринорея, интерстициальная болезнь легких; повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ); сыпь, акнеформный дерматит, зуд, сухость кожи, ладонно-подошвенный синдром (эритродизестезия); нарушение вкусовой чувствительности; конъюнктивит, сухость глаз, кератит; спазмы мышц; нарушение функции почек/почечная недостаточность; паронихия, цистит; снижение аппетита, обезвоживание, гипокалиемия; пирексия; уменьшение веса и др. Форма выпуска: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг, 30 мг, 40 мг и 50 мг. По 30 таблеток во флаконе из полипропилена с навинчивающейся пластиковой крышечкой с поглотителем влаги. Один флакон вместе с инструкцией по применению в картонной пачке. Условия хранения: хранить в плотно укуленном флаконе при температуре не выше 25°C, в оригинальной упаковке. Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности: 3 года. Не использовать после истечения срока годности. Условия отпуска: отпускается по рецепту.



ООО «Берингер Ингельхайм»
125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3.
Тел.: +7 (495) 544 50 44
www.boehringer-ingelheim.com



16. Zarin W, Veroniki AA, Nincic V, et al. Characteristics and knowledge synthesis approach for 456 network meta-analyses: a scoping review. *BMC Med*. 2017;15(1):3. DOI:10.1186/s12916-016-0764-6
17. Ge L, Tian J-h, Li X-x, et al. Epidemiology Characteristics, Methodological Assessment and Reporting of Statistical Analysis of Network Meta-Analyses in the Field of Cancer. *Sci Rep*. 2016;6(1):37208. DOI:10.1038/srep37208
18. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 2009;339:b2535. DOI:10.1136/bmj.b2535
19. Hutton B, Salanti G, Caldwell DM, et al. The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: checklist and explanations. *Ann Intern Med*. 2015;162(11):777-84. DOI:10.7326/m14-2385
20. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 2011;343:d5928. DOI:10.1136/bmj.d5928
21. Rethlefsen ML, Murad MH, Livingston EH. Engaging Medical Librarians to Improve the Quality of Review Articles. *JAMA*. 2014;312(10):999-1000. DOI:10.1001/jama.2014.9263
22. Li L, Tian J, Tian H, et al. Network meta-analyses could be improved by searching more sources and by involving a librarian. *J Clin Epidemiol*. 2014;67(9):1001-7. DOI:10.1016/j.jclinepi.2014.04.003
23. Altwairgi AK, Booth CM, Hopman WM, Baetz TD. Discordance Between Conclusions Stated in the Abstract and Conclusions in the Article: Analysis of Published Randomized Controlled Trials of Systemic Therapy in Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30(28):3552-7. DOI:10.1200/jco.2012.41.8319
24. McAuley L, Pham B, Tugwell P, Moher D. Does the inclusion of grey literature influence estimates of intervention effectiveness reported in meta-analyses? *The Lancet*. 2000;356(9237):1228-31. DOI:10.1016/S0140-6736(00)02786-0
25. Egger M, Smith GD, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1997;315(7109):629-34. DOI:10.1136/bmj.315.7109.629
26. Trinquart L, Ioannidis JPA, Chatellier G, Ravaut P. A test for reporting bias in trial networks: simulation and case studies. *BMC Medical Research Methodology*. 2014;14(1):112. DOI:10.1186/1471-2288-14-112
27. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 2003;327(7414):557-60. DOI:10.1136/bmj.327.7414.557
28. Watt J, Tricco AC, Straus S, et al. Research Techniques Made Simple: Network Meta-Analysis. *J Invest Dermatol*. 2019;139(1):4-12.e1. DOI:10.1016/j.jid.2018.10.028
29. Higgins J, Thomas J, Chandler J, et al. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 6.2. Cochrane, 2021.
30. Cipriani A, Higgins JP, Geddes JR, Salanti G. Conceptual and technical challenges in network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2013;159(2):130-7. DOI:10.7326/0003-4819-159-2-201307160-00008
31. Int'Hout J, Ioannidis JP, Borm GF. Obtaining evidence by a single well-powered trial or several modestly powered trials. *Statistical Methods in Medical Research*. 2016;25(2):538-52. DOI:10.1177/0962280212461098
32. Serghiou S, Goodman SN. Random-Effects Meta-analysis: Summarizing Evidence With Caveats. *JAMA*. 2019;321(3):301-2. DOI:10.1001/jama.2018.19684
33. Efthimiou O, Debray TP, van Valkenhoef G, et al. GetReal in network meta-analysis: a review of the methodology. *Res Synth Methods*. 2016;7(3):236-63. DOI:10.1002/jrsm.1195
34. Hassan S, Ravishankar N, Nair SN. Methodological considerations in network meta-analysis. *Int J Med Sci Public Health*. 2015;4(5):1-7.
35. Dias S, Ades AE, Welton NJ, et al. Network meta-analysis for decision-making: John Wiley and Sons, 2018.
36. Aronow PM, Miller BT. Foundations of agnostic statistics: Cambridge University Press, 2019.
37. Greco T, Edefonti V, Biondi-Zoccai G, et al. A multilevel approach to network meta-analysis within a frequentist framework. *Contemporary Clinical Trials*. 2015;42:51-9. DOI:10.1016/j.cct.2015.03.005
38. Madden LV, Piepho HP, Paul PA. Statistical Models and Methods for Network Meta-Analysis. *Phytopathology*. 2016;106(8):792-806. DOI:10.1094/phyto-12-15-0342-rvv
39. Kim H, Gurrin L, Ademi Z, Liew D. Overview of methods for comparing the efficacies of drugs in the absence of head-to-head clinical trial data. *Brit J Clin Pharm*. 2014;77(1):116-21. DOI:10.1111/bcp.12150
40. Ohlssen D, Price KL, Xia HA, et al. Guidance on the implementation and reporting of a drug safety Bayesian network meta-analysis. *Pharm Stat*. 2014;13(1):55-70. DOI:10.1002/pst.1592
41. Kibret T, Richer D, Beyene J. Bias in identification of the best treatment in a Bayesian network meta-analysis for binary outcome: a simulation study. *Clin Epidemiol*. 2014;6:451-60. DOI:10.2147/clep.s69660
42. Uhlmann L, Jensen K, Kieser M. Bayesian network meta-analysis for cluster randomized trials with binary outcomes. *Res Synth Methods*. 2017;8(2):236-50. DOI:10.1002/jrsm.1210
43. Shim SR, Kim SJ, Lee J, Rücker G. Network meta-analysis: application and practice using R software. *Epidemiol Health*. 2019;41:e2019013. DOI:10.4178/epih.e2019013
44. Seide SE, Jensen K, Kieser M. A comparison of Bayesian and frequentist methods in random-effects network meta-analysis of binary data. *Res Synth Methods*. 2020;11(3):363-78. DOI:10.1002/jrsm.1397
45. Rücker G, Krahn U, König J, et al. Network meta-analysis using frequentist methods. (netmeta): R package version 1.2-1. 2020
46. van Valkenhoef G, Lu G, de Brock B, et al. Automating network meta-analysis. *Res Synth Methods*. 2012;3(4):285-99. DOI:10.1002/jrsm.1054
47. Богданов А.А., Моисеенко Ф.В., Егоренков В.В., и др. Сравнение эффективности первой линии терапии разными поколениями ингибиторов EGFR-тирозинкиназы у пациентов с распространенным EGFR-ассоциированным немелкоклеточным раком легкого: сетевой метаанализ данных общей выживаемости. *Современная Онкология*. 2021;23(1):116-20 [Bogdanov AA, Moiseenko FV, Egorenkov VV, et al. Comparison of the efficacy of first-line therapy with different generations of EGFR tyrosine kinase inhibitors in patients with advanced EGFR-associated non-small cell lung cancer: a network meta-analysis of overall survival data. *Journal of Modern Oncology*. 2021;23(1):116-20 (in Russian)]. DOI:10.26442/18151434.2021.1.200731
48. Scodes S, Cappuzzo F. Determining the appropriate treatment for different EGFR mutations in non-small cell lung cancer patients. *Expert Review of Respiratory Medicine*. 2020;14(6):565-76. DOI:10.1080/17476348.2020.1746646
49. Rücker G, Schwarzer G. Ranking treatments in frequentist network meta-analysis works without resampling methods. *BMC Med Res Methodol*. 2015;15(1):58. DOI:10.1186/s12874-015-0060-8
50. Mbuagbaw L, Rochweg B, Jaeschke R, et al. Approaches to interpreting and choosing the best treatments in network meta-analyses. *Systematic Reviews*. 2017;6(1):79. DOI:10.1186/s13643-017-0473-z
51. Li J, Kwok HF. Current Strategies for Treating NSCLC: From Biological Mechanisms to Clinical Treatment. *Cancers (Basel)*. 2020;12(6):1587. DOI:10.3390/cancers12061587
52. Ventresca M, Schünemann HJ, Macbeth F, et al. Obtaining and managing data sets for individual participant data meta-analysis: scoping review and practical guide. *BMC Med Res Methodol*. 2020;20(1):113. DOI:10.1186/s12874-020-00964-6
53. Riley RD, Lambert PC, Abo-Zaid G. Meta-analysis of individual participant data: rationale, conduct, and reporting. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 2010;340:c221. DOI:10.1136/bmj.c221
54. Lipworth W. Real-world Data to Generate Evidence About Healthcare Interventions. *Asian Bioethics Review*. 2019;11(3):289-98. DOI:10.1007/s41649-019-00095-1
55. Bartlett VL, Dhruva SS, Shah ND, et al. Feasibility of Using Real-World Data to Replicate Clinical Trial Evidence. *JAMA Network Open*. 2019;2(10):e1912869-e. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2019.12869
56. Ito K, Morise M, Wakuda K, et al. A multicenter cohort study of osimertinib compared with afatinib as first-line treatment for EGFR-mutated non-small-cell lung cancer from practical dataset: CJLSG1903. *ESMO Open*. 2021;6(3):100115. DOI:10.1016/j.esmoop.2021.100115



OMNIDOCOR.RU

Статья поступила в редакцию / The article received: 24.09.2021
Статья принята к печати / The article approved for publication: 08.10.2021

SC-RU-03243 октябрь 2021 г.

Антиангиогенная терапия у предлеченных больных с аденокарциномой легкого без активирующих мутаций: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ

Е.В. Реутова✉, К.К. Лактионов

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

Аннотация

Возможности лекарственного лечения больных немелкоклеточным раком легкого в последние годы существенным образом расширились. В качестве 1-й линии сейчас предлагается несколько комбинированных химиоиммунотерапевтических режимов, некоторым больным с гиперэкспрессией PD-L1 могут быть назначены пембролизумаб или атезолизумаб в монотерапии. Стандартная платиносодержащая химиотерапия (ПХТ) уступила свои позиции и актуальна лишь при противопоказаниях к иммуноонкологическим (ИО) препаратам. Изменение стандартов 1-й линии неизбежно привело к поиску новых оптимальных режимов 2-й линии. Перспективной представляется стратегия «ангиоиммуногенного переключения» – после прогрессирования на режимах с ИО применить антиангиогенные препараты. Нинтеданиб – мультикиназный ингибитор ангиогенеза в комбинации с доцетакселом – является стандартной опцией 2-й линии терапии у больных с аденокарциномой легкого после прогрессирования на ПХТ. Эффективность данного режима прицельно изучается в проспективном неинтервенционном исследовании VARGADO. Пациенты распределены в 3 когорты в зависимости от того, какой режим применялся ранее, – одна линия ПХТ или ПХТ затем ИО-терапия или химиоиммунотерапия. Как показали результаты, комбинация доцетаксел + нинтеданиб оказалась эффективной как в качестве 3-й линии (после ПХТ и ИО-терапии), так и во 2-й – после химиоиммунотерапии. Исследование продолжается.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, аденокарцинома, химиотерапия, иммунотерапия, ингибиторы ангиогенеза, доцетаксел, нинтеданиб

Для цитирования: Реутова Е.В., Лактионов К.К. Антиангиогенная терапия у предлеченных больных с аденокарциномой легкого без активирующих мутаций: новые возможности. Современная Онкология. 2021; 23 (3): 425–427.

DOI: 10.26442/18151434.2021.3.201138

Возможности лекарственного лечения больных немелкоклеточным раком легкого в последние годы существенно расширились. Благодаря внедрению иммуноонкологических (ИО) препаратов появились новые комбинированные химиоиммунотерапевтические режимы. Они практически заменили платиносодержащие дуэты, которые около 20 лет были стандартом 1-й линии терапии больных немелкоклеточным раком легкого. Для пациентов с гиперэкспрессией PD-L1 эффективной опцией 1-й линии является назначение пембролизумаба или атезолизумаба в монорежиме. Новым стандартом 1-й линии стал режим двойной иммунотерапии – ниволюмаб + ипилимумаб после индукционной полихимиотерапии.

Таким образом, используя два подхода – иммуно- и химиотерапевтический в 1-й линии, что мы можем предложить пациенту после прогрессирования в качестве последующей линии терапии? Однозначного ответа на этот вопрос, к сожалению, пока нет.

Важным условием для решения этого вопроса стало понимание механизмов резистентности к проводимой ранее терапии.

Один из возможных механизмов резистентности к ИО-препаратам связан с микроокружением опухоли [1, 2].

Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и другие проангиогенные факторы роста могут способствовать иммуносупрессии, индуцируя неоангиогенез и модуляцию функции иммунных клеток (снижают адгезию лимфоцитов к сосудистой стенке, нарушают антигенпрезентацию, подавляя созревание дендритных клеток, макрофагов, стимулируют

регуляторные Т-лимфоциты, супрессорные клетки миелоидного происхождения – MDSC) [3].

На основании данного предположения выдвинута гипотеза, что стратегия «ангиоиммуногенного переключения», включающая ингибирование VEGF, может помочь уменьшить иммуносупрессию.

Комбинация нинтеданиба – тройного ингибитора ангикиназы рецептора фактора роста фибробластов (FGFR), рецептора VEGF и рецептора фактора роста тромбоцитов (PDGFR) с доцетакселом – может быть оптимальной опцией 2-й линии для пациентов с аденокарциномой легкого без активирующих мутаций, после прогрессирования на ИО-препаратах (в том числе в составе комбинированных режимов).

Препарат нинтеданиб – антиангиогенный препарат, мультикиназный ингибитор (рис. 1).

Рис. 1. Механизм действия нинтеданиба [4].
Fig. 1. The mechanism of action of nintedanib [4].



Информация об авторах / Information about the authors

✉ Реутова Елена Валерьевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №17 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: reutova.ev@bk.ru; ORCID: 0000-0002-2154-3376

Лактионов Константин Константинович – д-р мед. наук, проф., зав. онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №17 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: lkoskos@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4469-502X

✉ Elena V. Reutova – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: reutova.ev@bk.ru; ORCID: 0000-0002-2154-3376

Konstantin K. Laktionov – D. Sci. (Med.), Prof., Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: lkoskos@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4469-502X

Antiangiogenic therapy in pretreated patients with lung adenocarcinoma without activating mutations: new features

Elena V. Reutova✉, Konstantin K. Laktionov

Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Abstract

The possibilities of treatment of patients with metastatic non-small cell lung cancer have significantly expanded in the recent years. Several combined regimens of chemoimmunotherapy are currently being proposed as the first line, some patients with PD-L1 overexpression may be prescribed pembrolizumab or atezolizumab in monotherapy. Standard platinum-containing chemotherapy (PCT) has lost its position and is relevant only for contraindications to immuno-oncological (IO) drugs. The change in the standard of the first line inevitably led to the search for new optimal modes of the second line. The strategy of "angiogenic switching" is promising – after progression on the regimens with IO, anti-angiogenic drugs are used. Nintedanib – a multikinase angiogenesis inhibitor in combination with docetaxel is a standard second-line therapy option in patients with lung adenocarcinoma after progression on PCT. The effectiveness of this regimen is being studied in a prospective non-interventional VARGADO study. The patients were divided into 3 cohorts, depending on which regimen was used earlier – one line of PCT or IO, followed by IO or chemoimmunotherapy. The results showed that the combination of docetaxel + nintedanib was effective both as a third line (after PCT and IO), and in the second – after chemoimmunotherapy. The research is ongoing.

Keywords: non-small cell lung cancer, adenocarcinoma, chemotherapy, immunotherapy, angiogenesis inhibitors, docetaxel, nintedanib

For citation: Reutova EV, Laktionov KK. Antiangiogenic therapy in pretreated patients with lung adenocarcinoma without activating mutations: new features. *Journal of Modern Oncology*. 2021; 23 (3): 425–427. DOI: 10.26442/18151434.2021.3.201138

Данный режим (нинтеданиб + доцетаксел) уже на протяжении нескольких лет является одним из стандартов 2-й линии после платиносодержащей химиотерапии (ПХТ) 1-й линии, согласно Руководству по клинической практике Европейского общества медицинской онкологии (ESMO), для метастатического немелкоклеточного рака легкого [5]. Запланированный подгрупповой анализ в исследовании III фазы LUME-Lung 1 показал достоверное увеличение общей выживаемости (ОВ) по сравнению с доцетакселом – 13,4 мес против 8,7 мес (отношение рисков 0,79; доверительный интервал – ДИ 0,65–0,97) у европейской популяции больных с аденокарциномой [6]. Весьма интересным представляется тот факт, что преимущество от назначения данной комбинации имели больные с агрессивным течением болезни, рефрактерные к предшествующей ПХТ (прогрессирование <9 мес от начала ПХТ 1-й линии) [7].

Для оценки клинической пользы от применения нинтеданиба в сочетании с доцетакселом в условиях реальной клинической практики в Германии инициировано проспективное неинтервенционное исследование VARGADO (NCT02392455). Набор пациентов начат в 2015 г., и к апрелю 2021 г. включены более 500 больных, у которых наблюдалось прогрессирование заболевания после предшествующей химиотерапии и иммунотерапии (2-я линия) и химиоиммунотерапии (рис. 2). Его результаты могут по-

мочь клиницистам при выборе схемы лечения в современных условиях широкого применения ИО-препаратов.

В когорту А распределяются больные после прогрессирования на ПХТ, в когорту В – после прогрессирования на двух линиях – ПХТ и ИО-препаратах, когорту С – пациенты после прогрессирования на химиоиммунотерапии 1-й линии.

Пациенты получали нинтеданиб и доцетаксел в соответствии с утвержденной инструкцией по применению:

- доцетаксел 75 мг/м² в день 1 внутривенная инфузия;
- нинтеданиб по 200 мг 2 раза в сутки в 2–21-й дни каждого 21-дневного цикла. Проводилась оценка безопасности и эффективности лечения в течение 24 мес от начала лечения. Первичной конечной точкой является показатель ОВ через 12 мес от начала терапии нинтеданибом в сочетании с доцетакселом. Вторичные конечные точки включали выживаемость без прогрессирования (ВБП), ОВ, частоту объективного ответа, частоту контроля над заболеванием и безопасность. Ранее представлены результаты когорты В [8].

Напомним, что в эту когорту включены 65 пациентов, ранее получивших две линии терапии – ПХТ и ИО-терапию (ниволумаб, или пембролизумаб, или атезолизумаб). Непосредственная эффективность комбинации доцетаксела с нинтеданибом составила 50%, контроль за болезнью – 82,7%, медиана времени без прогрессирования – 6,5 мес (95% ДИ 4,8–7,3), медиана ОВ – 12,2 мес (95% ДИ 11,4–4,1). Обнадешивающие результаты и управляемый профиль токсичности дали основания для назначения режима в качестве 3-й линии (после ПХТ и иммунотерапии) и дальнейшего изучения этой опции.

Мы хотим познакомить вас с последними опубликованными результатами данного исследования в когорте С, где нинтеданиб с доцетакселом назначались в качестве 2-й линии после прогрессирования на комбинированных химиоиммунотерапевтических режимах.

В когорту С включены 100 пациентов, средний возраст которых составил 63 года. У 2/3 (66%) лиц прогрессирование болезни зарегистрировано в сроки до 9 мес от начала 1-й линии. Большинство пациентов проходили лечение в рамках исследования KEYNOTE-189 (по-



лучали комбинацию пембролизумаб + пеметрексед + цис-/карбоплатин). Из первых 59 оцененных больных объективный эффект составил 37,3%, контроль за болезнью – 67,8%, медиана времени без прогрессирования – 4,4 мес. У пациентов с прогрессированием менее 9 мес от начала 1-й линии медиана ВБП была 4,1 мес (95% ДИ 2,5–6,6). У больных с прогрессированием 9 мес и более от начала 1-й линии медиана ВБП оказалась 8,5 мес (95% ДИ 2,4 – не достигнута) [9].

Не зафиксировано новых данных по нежелательным побочным эффектам. Наиболее часто отмечались диарея, тошнота, усталость, рвота, лейкопения. Осложнения 3-й степени тяжести и более зарегистрированы у 47% больных, наиболее частые из них лейкопения (5%) и диарея (4%). Трети больных потребовалась редукция дозы нинтеданиба, 16% – доцетаксела. Таким образом, переносимость комбинации нинтеданиба и доцетаксела можно оценить как удовлетворительную, перечисленные осложнения управляемы, способы коррекции их известны. В случае отмены доцетаксела прием нинтеданиба может быть продолжен при сохраняющейся клинической пользе.

Первые результаты применения нинтеданиба и доцетаксела в когорте С исследования VARGADO подтверждают возможность применения этого режима в качестве 2-й линии у больных с аденокарциномой легкого без активирующих мутаций после комбинированной химиоиммунотерапии. Набор в исследование продолжается.

Заключение

Разработка алгоритмов последовательного применения лекарственных режимов с разными точками приложения чрезвычайно важна как для пациента, так и для онколога-клинициста.

На сегодняшний день комбинация нинтеданиба с доцетакселом может быть назначена больным с аденокарциномой легкого без активирующих мутаций в качестве 3-й линии после прогрессирования на ПХТ и ИО-терапии и в качестве 2-й линии после прогрессирования на химиоиммунотерапевтических режимах. Кроме того, есть пациенты с агрессивным течением болезни, быстрым прогрессированием на ПХТ, у которых эффект от назначения ИО-терапии во 2-ю линию может не успеть реализоваться, в частности при отрицательном статусе PD-L1 и других особенностях (необходимость применения кортикостероидов), для них комбинация нинтеданиб + доцетаксел также может быть использована в качестве 2-й линии терапии.

Переносимость комбинированного режима удовлетворительная, осложнения известны и управляемы, а возможность редукции дозы нинтеданиба и продолжение его приема после отмены (в случае необходимости) доцетаксела позволяют индивидуализировать лечение.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Jenkins RW, Barbie DA, Flaherty KT. Mechanisms of resistance to immune checkpoint inhibitors. *Br J Cancer*. 2018;118:9-16.
- Popat S, Grohé C, Corral J, et al. Anti-angiogenic agents in the age of resistance to immune checkpoint inhibitors: do they have a role in non-oncogene-addicted non-small cell lung cancer? *Lung Cancer*. 2020;144:76-84.
- Fukumura D, Kloepper J, Amoozgar Z, et al. Enhancing cancer immunotherapy using antiangiogenics: opportunities and challenges. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15:325-40.
- Hilberg F, Roth GJ, Krssak M, et al. BIBF 1120: Triple Angiokinase Inhibitor with Sustained Receptor Blockade and Good Antitumor Efficacy. *Cancer Res*. 2008;68(12):4774-82. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-07-6307
- Режим доступа: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vargatef-epar-product-information_en.pdf. Ссылка активна на 28.06.2021 [Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vargatef-epar-product-information_en.pdf. Accessed: 28.06.2021 (in Russian)].
- Heigener D, Gottfried M, Bennouna J, et al. Efficacy and safety of nintedanib (NIN)/ docetaxel (DOC) in patients with lung adenocarcinoma: Further analyses from the LUME-Lung 1 study. *Ann Oncol*. 2016;27(Suppl. 6):abstract 1276P and poster.
- Gottfried M, Bennouna J, Bondarenko I, et al. Efficacy and Safety of Nintedanib Plus Docetaxel in Patients with Advanced Lung Adenocarcinoma: Complementary and Exploratory Analyses of the Phase III LUME-Lung 1 Study. *Target Oncol*. 2017;12(4):475-85. DOI:10.1007/s11523-017-0517-2
- Grohé C, Gleiber W, Haas S, et al. Efficacy and safety of nintedanib plus docetaxel in lung adenocarcinoma patients after failure of previous immune checkpoint inhibitor therapy: updated results from the ongoing non-interventional study VARGADO (NCT02392455). ESMO 2020 Virtual, Sept 19–21, 2020.
- Grohé C, Wehler T, Dechow T, et al. Second-line nintedanib plus docetaxel for patients with lung adenocarcinoma after failure on first-line immune checkpoint inhibitor combination therapy: Initial efficacy and safety results from VARGADO Cohort C. *J Clin Oncol*. 2021;39(Suppl. 15):9033.

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.09.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 08.10.2021

SC-RU-03233 октябрь 2021



Место двойной иммунологической блокады в лечении метастатического немелкоклеточного рака легкого: реальность и перспективы

Д.И. Юдин^{✉1}, К.К. Лактионов^{1,2}, Л.В. Лактионова³, В.В. Бредер¹

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;

³ЗАО «МЦК», Москва, Россия

Аннотация

В настоящее время иммунотерапия является ключевой опцией в лекарственном лечении немелкоклеточного рака легкого. Перед онкологами в реальной клинической практике стоит непростой выбор 1-й линии терапии от моноиммунотерапии до различных комбинированных режимов, включая двойную иммунологическую блокаду PD-1/PD-L1 и CTLA-4. Цель данного обзора – попытка уточнить место двойной иммунологической блокады среди других режимов комбинированного лечения немелкоклеточного рака легкого в настоящее время и возможные перспективы. Позитивные ожидания от двойной иммунотерапии связаны с предположением, что комбинированное использование этих препаратов является синергетическим и может помочь преодолеть резистентность к терапии одним препаратом. В обзоре собрана информация из открытых источников как о текущих исследованиях с двойной иммунологической блокадой, так и о уже полученных результатах по применению комбинации ниволумаба и ипилимумаба, тремелимумаба и дурвалумаба и других препаратов для лечения пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого. Использование данного подхода представляется перспективным для возможного преодоления резистентности к моноиммунотерапии анти-PD1/PD-L1-препаратами, особенно в популяции пациентов с низким и негативным PD-L1-статусом.

Ключевые слова: двойная иммунотерапия, метастатический рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, анти-PD1, анти-PD-L1, анти-CTLA-4, анти-PD1/CTLA-4

Для цитирования: Юдин Д.И., Лактионов К.К., Лактионова Л.В., Бредер В.В. Место двойной иммунологической блокады в лечении метастатического немелкоклеточного рака легкого: реальность и перспективы. Современная Онкология. 2021; 23 (3): 428–435. DOI: 10.26442/18151434.2021.3.201189

Введение

В настоящий момент в клинической практике лечения рака легкого, меланомы, рака молочной железы, колоректального рака, лимфомы Ходжкина, гепатоцеллюлярного рака, других солидных злокачественных опухолей с успехом применяется целый ряд лекарственных средств, нацеленных на ингибирование рецепторов CTLA-4 и PD-1/PD-L1 – контрольных точек иммунного надзора. Появление этих препаратов изменило клиническую практику, и Нобелевская премия по физиологии и медицине за 2018 г. по праву присуждена профессору Джеймсу Эллисону и профессору Тасуку Хондзе за их исследования в области иммунологии опухоли [1]. Благодаря успехам иммуноонкологии ежегодно обновляются клинические рекомендации по лечению рака легкого и появляются новые препараты и схемы лечения. Сейчас специалисты лекарственного лечения ищут оптимальные подходы и комбинации [2–8]. В нашем обзоре мы хотели бы осветить последние изменения в клинических рекомендациях по выбору 1-й линии лечения метастатического немелкоклеточного

рака легкого (НМРЛ) и перспективы двойной иммунотерапии в реальной клинической практике.

Материалы и методы

Для написания обзора использовались публикации, находящиеся в открытом доступе, включая базы данных PubMed, Sci-Hub, IASLC, ESMO. С целью отбора текущих клинических исследований по заданной теме 30 августа 2021 г. проведен поиск на сайте clinicaltrials.gov по следующим ключевым словам: lung cancer non-small cell stage IV, anti-PD1, anti-PD-L1, anti-CTLA-4 dual immunotherapy, anti-PD1/CTLA-4.

Результаты

Теоретическое обоснование позитивных ожиданий от анти-PD1/PD-L1- и анти-CTLA-4-взаимодействия

Развитие опухолевых клеток является следствием многочисленных генетических нарушений и мутаций [9], которые в ряде случаев сопряжены с экспрессией специфических

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Юдин Денис Иванович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №17 НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: yudinden@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0620-2696

Лактионов Константин Константинович – д-р мед. наук, проф. каф. онкологии и лучевой терапии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», зав. онкологическим отд-нием лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №17 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: lkoskos@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4469-502X

Лактионова Людмила Валентиновна – д-р мед. наук, ЗАО «МЦК». E-mail: laktionova@list.ru; ORCID: 0000-0002-5749-9864

Бредер Валерий Владимирович – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: vbredere@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6244-4294

✉ Denis I. Yudin – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: yudinden@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0620-2696

Konstantin K. Laktionov – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: lkoskos@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4469-502X

Liudmila V. Laktionova – D. Sci. (Med.), ZAO MCK. E-mail: laktionova@list.ru; ORCID: 0000-0002-5749-9864

Valeriy V. Breder – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: vbredere@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6244-4294

Dual immunological blockade in the treatment of metastatic non-small cell lung cancer: reality and perspectives

Denis I. Yudin^{✉1}, Konstantin K. Laktionov^{1,2}, Liudmila V. Laktionova³, Valeriy V. Breder¹

¹Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

³Medical Center on Kolomenskaya, Moscow, Russia

Abstract

Nowadays immunotherapy is a crucial option in the treatment of non-small cell lung cancer. There are a lot of actual options of the first-line therapy for the patients with metastatic lung cancer, including dual immunological blockade of PD-1/PD-L1 and CTLA-4 pathways. This review is an attempt to clarify the place of dual immunological blockade now and in the future. The scientific rationale for dual immunotherapy is a possible synergy and overcome resistance to single-drug therapy. The review collected information from open sources, both current studies with dual immunological blockade, and already obtained results of the trials for nivolumab and ipilimumab, tremelimumab and durvalumab, and other combinations for the treatment of patients with metastatic non-small cell lung cancer. This approach is promising for the possible overcoming of resistance to monoimmunotherapy with anti-PD1/PD-L1 antibodies, especially in the population with low and negative PD-L1 status.

Keywords: dual immunotherapy, metastatic lung cancer, non-small cell lung cancer, anti-PD1, anti-PD-L1, anti-CTLA-4, anti-PD1/CTLA-4

For citation: Yudin DI, Laktionov KK, Laktionova LV, Breder VV. Dual immunological blockade in the treatment of metastatic non-small cell lung cancer: reality and perspectives. *Journal of Modern Oncology*. 2021; 23 (3): 428–435. DOI: 10.26442/18151434.2021.3.201189

пептидов. В условиях нормальной работы иммунной системы рецепторы Т-лимфоцитов связываются с этими неоантигенами, представленными с молекулами главного комплекса гистосовместимости I класса на поверхности клетки, и могут идентифицировать опухолевые клетки как чужеродные, что приводит к их лизису и гибели [10, 11]. В обычных физиологических условиях активность Т-лимфоцитов регулируется комплексом стимулирующих и ингибирующих воздействий, целью которых являются как обеспечение иммунного контроля, так и предотвращение аутоиммунного повреждения нормальных клеток.

Опухоль может использовать супрессорные механизмы, в частности PD-1/PD-L1- и CTLA-4/CD-28-взаимодействия, для ускользания от иммунного ответа [12]. Рецептор PD-1 экспрессируется на поверхности Т-клеток и при связывании с лигандами PD-L1 и PD-L2 подавляет синтез цитотоксических белков Т-лимфоцитами [13]. CTLA-4-рецептор, присутствующий на поверхности активных Т-клеток, конкурирует с CD28-рецептором за взаимодействие с лигандами B7-1 (CD80) и B7-2 (CD86), экспрессирующимися на антигенпрезентирующих клетках. Взаимодействие белка CD28 с лигандами B7-1 и B7-2 необходимо как костимулирующий сигнал для формирования адаптивного иммунитета, и, конкурируя за лиганды, CTLA-4 ингибирует активацию Т-лимфоцитов [14, 15]. Рецептор CTLA-4 в основном экспрессируется на CD4+ клетках (Т-хелперах), и CTLA-4-опосредованное ингибирование цитотоксических лимфоцитов, вероятно, происходит на этапе их активации в лимфатических узлах, в то время как PD-1-опосредованное блокирование противоопухолевого иммунитета происходит непосредственно в опухоли [16–18].

Терапия ингибиторами контрольных точек направлена на блокирование ингибирующих сигналов антителами против PD-1/PD-L1 и CTLA-4 с целью предотвращения ускользания опухоли от иммунного контроля.

Учитывая, что анти-PD-1/PD-L1- и анти-CTLA-4-моноклональные антитела действуют на разных этапах формирования иммунного ответа, можно предположить, что их комбинирование является синергетическим и поможет преодолеть резистентность к терапии одним иммунологическим препаратом [19].

В исследованиях и клинической практике используются несколько зарегистрированных препаратов и комбинаций: ипилимумаб, ниволумаб, дурвалумаб и тремелимуаб.

Ипилимумаб представляет собой человеческое моноклональное антитело – иммуноглобулин (Ig)G₁, которое нацелено на антиген CTLA-4 и выводится из организма линейным образом без временных отклонений. Ниволумаб – это полностью гуманизированное IgG₄-моноклональное анти-PD-1-антитело, которое также демонстрирует линейный клиренс, но в отличие от ипилимумаба его клиренс меняется со временем. При применении в комбинированной терапии клиренс ниволумаба увеличивается в присутствии ипилимумаба, но клиренс последнего остается неизменным [20].

Тремелимуаб представляет собой моноклональное анти-CTLA-4-антитело IgG₂. Подобно ипилимумабу он демонстрирует линейный клиренс в терапевтических дозах [21]. Дурвалумаб – это человеческое моноклональное антитело IgG₁, нацеленное на PD-L1, которое в настоящее время одобрено для консолидирующего лечения при НМРЛ III стадии после завершения химиолучевого лечения в дозировке 10 мг/кг каждые 2 нед. Дурвалумаб часто комбинируют с тремелимуабом в исследованиях двойных контрольных точек при НМРЛ, и его клиренс является линейным для исследуемых доз. О фармакокинетическом взаимодействии тремелимуаб и дурвалумаба не сообщалось [20].

Воздействие химиотерапевтических агентов на иммунную систему

Еще одной потенциально эффективной лечебной стратегией является комбинация иммунотерапии с химиотерапевтическими препаратами. Химиотерапевтические препараты представляют собой цитотоксические агенты, неспецифически влияющие на опухолевые клетки, ингибируя топоизомеразы I или II (например, этопозид, иринотекан), препятствуя репликации ДНК, транскрипции РНК и делению клеток (препараты платины), вызывая их гибель. Разрушение опухолевых клеток увеличивает антигенпрезентацию и способствует формированию адаптивного иммунного ответа. Ряд работ демонстрирует влияние цитотоксических препаратов на гематопоез посредством частичного угнетения с последующим обновлением пулов иммунных клеток и на гомеостаз путем подавления индуцированных опухолью иммуносупрессивных механизмов, что оказывает прямое или косвенное стимулирующее действие на иммунную систему [22, 23].

В табл. 1, 2 отражена актуальная информация по текущим клиническим исследованиям, нацеленным на изучение двой-

ной иммунной комбинации в лечении рака легкого и оценку эффективности различных рекомендованных схем с использованием ингибиторов контрольных точек в 1-й линии лечения НМРЛ в зависимости от уровня экспрессии PD-L1.

Двойная иммунная блокада в клинических исследованиях

Ниволумаб с ипилимумабом

Ниволумаб с ипилимумабом в настоящее время является, пожалуй, наиболее часто используемой комбинацией и не только в лечении НМРЛ. В исследовании I фазы CheckMate 012 [33] оценены их безопасность и переносимость в двух разных режимах дозирования: ниволумаб каждые 2 нед + ипилимумаб каждые 12 нед и ниволумаб каждые 2 нед + ипилимумаб каждые 6 нед. Частота объективного ответа (ЧОО) оказалась немного выше (47% против 38% соответственно) у пациентов, получавших ипилимумаб каждые 12 нед, по сравнению с пациентами, получающими ипилимумаб каждые 6 нед. Еще в одном исследовании II фазы CheckMate 568 [34] протестированы эффективность и безопасность комбинации ниволумаба 3 мг/кг каждые 2 нед в сочетании с ипилимумабом 1 мг/кг каждые 6 нед в качестве лечения 1-й линии метастатического НМРЛ и оценена эффективность (ЧОО) в зависимости от экспрессии PD-L1 (первичная точка) и мутационной нагрузки. Исследование показало, что ЧОО была выше у пациентов с мутационной нагрузкой не менее 10 мутаций на мегабазу (44% против 12%) и не зависела от уровня экспрессии PD-L1 (48% в группе PD-L1 \geq 1% и 47% в группе PD-L1 \leq 1%). По результатам CheckMate 568 граница \geq 10 мутаций на мегабазу предложена в качестве порогового значения для мутационной нагрузки опухоли в дальнейших исследованиях.

В исследовании III фазы CheckMate 227 по оценке отдаленных результатов применения этой комбинации у пациентов с НМРЛ (общая – ОВ и выживаемость без прогрессирования – ВБП) включались пациенты, не получавшие ранее противоопухолевое лечение. В этом исследовании у пациентов с высокой мутационной нагрузкой (\geq 10 мутаций на мегабазу) комбинация ниволумаба и ипилимумаба показала ЧОО 45,3%, 1-годичную ВБП 42,6% при медиане 7,2 мес. Риск прогрессирования заболевания или смерти был значительно ниже в группе комбинации ниволумаба и ипилимумаба по сравнению с группой химиотерапии – ХТ (отношение рисков – ОР для прогрессирования заболевания или смерти 0,58; $p < 0,001$). У пациентов с мутационной нагрузкой не менее 10 мутаций на мегабазу и экспрессией PD-L1 не менее 1% в группе монотерапии ниволумабом в исследовании была более низкая медиана ВБП (4,1 мес) по сравнению с комбинацией ниволумаба и ипилимумаба (7,1 мес); относительный риск для прогрессирования заболевания или смерти между группой комбинированной терапии и группой монотерапии составлял 0,75 [35].

Принципиальной точкой разделения группы больных, включавшей 1739 пациентов, стал уровень экспрессии PD-L1 (\geq 1% – часть Ia и $<$ 1% – Ib часть). Исследование показало положительный результат – комбинация ниволумаба с ипилимумабом для пациентов с экспрессией PD-L1 \geq 1% имела преимущество: медиана ОВ составила 17,1 мес (95% доверительный интервал – ДИ 15,0–20,1) и 2-летняя выживаемость 40%, а у пациентов, получавших только ХТ, медиана ОВ составляла 14,9 мес (95% ДИ 12,7–16,7) и 2-летняя выживаемость – 32,8%. Медиана длительности ответа составила впечатляющие 23,2 мес (95% ДИ 15,2–32,2) для комбинации ниволумаба и ипилимумаба и стандартные 6,2 мес (95% ДИ 5,6–7,4) для группы получавших ХТ. Пациенты из когорты Ib с экспрессией PD-L1 $<$ 1% также выиграли от двойной иммунной комбинации: медиана длительности ответа составила 17,2 мес (95% ДИ 12,8–22,0) и лишь 12,2 мес при ХТ (95% ДИ 9,2–14,3); 2-летняя ОВ составила 40,4 и 23,0%, а безрецидивная – 10,5 и 4,6% соответственно. Сочетание ипилимумаба и ниволумаба продемонстрировало преимущества в ЧОО, выживаемости и длительности ответа независимо от уровня экспрессии PD-L1.

Интересны результаты сравнения двойной иммунной комбинации и ниволумаба с ХТ в группе с низкой экспрессией PD-L1: ЧОО оказалась выше при добавлении ХТ к ниволумабу (37,9% против 27,3%), но при этом 2-летняя ОВ была выше у пациентов, получивших ниволумаб с ипилимумабом, – 40,4 и 34,7% соответственно, и медиана длительности ответа также была выше в группе пациентов с двойной иммунной блокадой (18 мес против 8,3 мес). При этом оценка уровня мутационной нагрузки не продемонстрировала своего дополнительного значения в прогнозе выживаемости, прежде всего беспрогрессивной, в отличие от более ранних исследований [35, 36].

Исследование фазы IIb CheckMate 817 инициировано для оценки комбинации ниволумаба с ипилимумабом у пациентов с распространенным НМРЛ в 1-й линии лечения, в том числе у пациентов с определенными коморбидными состояниями или плохим функциональным статусом. Дополнительные данные по безопасности и ОВ представлены на Конгрессе иммуноонкологии ESMO 2019 г. для когорт A (ECOG PS 0–1) и A1 (сопутствующие заболевания или ECOG PS 2) [37]. При этом полученные результаты по ОВ и нежелательным явлениям соответствовали данным CheckMate 227 независимо от общего состояния и сопутствующей патологии.

Продолжению изучения эффективности двойной иммунной блокады посвящено исследование III фазы CheckMate 9LA [24–26], в дизайне которого учли, что она демонстрирует более низкую ЧОО по сравнению с химиоиммунотерапией [35], а также характерный для иммунотерапии «провал» в виде ухудшения выживаемости в первые 2 мес по сравнению с ХТ. Было добавлено 2 курса ХТ к режиму ниволумаб 360 мг раз в 3 нед + ипилимумаб 1 мг/кг раз в 6 нед до 2-летнего срока, или прогрессирования заболевания, или непереносимой токсичности. По результатам промежуточного 2-летнего анализа, опубликованного в 2021 г., изучаемый комбинированный режим продолжает демонстрировать преимущество в ОВ и безрецидивной выживаемости перед ХТ: медиана ОВ 15,8 мес против 11,0 мес и медиана беспрогрессивной выживаемости 6,7 мес против 5,3 мес соответственно. ЧОО составила 38% у пациентов, получивших лечение по схеме ниволумаб + ипилимумаб + ХТ, что подтвердило целесообразность добавления двух курсов ХТ для улучшения контроля над заболеванием в первые месяцы лечения. Кроме того, лучшие результаты выживаемости продолжают сохраняться во всех анализируемых подгруппах с разными гистологическими типами и разными уровнями экспрессии PD-L1 (см. табл. 2). Особенно многообещающе выглядят результаты в подгруппе пациентов с низкой или отрицательной экспрессией PD-L1: медиана ОВ 17,7 мес, 2-летняя ОВ и безрецидивная выживаемость 37 и 20% соответственно.

Дурвалумаб с тремелимумабом

Другая активно изучаемая в клинических исследованиях комбинация анти-CTLA-4 + анти-PD-L1 – это тремелимумаб с дурвалумабом. В исследовании I фазы оценены безопасность и клиническая активность данной комбинации в различных дозовых режимах. Схема дурвалумаб 20 мг/кг каждые 4 нед + тремелимумаб 1 мг/кг продемонстрировала наилучший профиль токсичности в сочетании с противоопухолевой активностью независимо от статуса PD-L1 и выбрана для дальнейших исследований [38].

В настоящее время доступны данные 3 исследований III фазы эффективности данной двойной комбинации при метастатическом НМРЛ. В исследовании фазы III MYSTIC пациенты получали лечение дурвалумабом в дозе 20 мг каждые 4 нед, дурвалумабом в сочетании с тремелимумабом или стандартной ХТ. Первичной конечной точкой исследования стало улучшение ОВ и беспрогрессивной (или ВБП) выживаемости у пациентов с PD-L1 \geq 25%. Ни один из режимов моно- или двойной иммунотерапии не дал статистически значимого преимущества в выживаемости по сравне-

Таблица 1. Текущие исследования комбинированных режимов двойной иммунотерапии и ХТ у пациентов с метастатическим раком легкого
Table 1. Current trials of dual immunotherapy and chemotherapy in patients with metastatic lung cancer

Номер исследования	Фаза	Название исследования	Препараты интереса	Первичная точка исследования	Статус
NCT03515629	III	A Randomized, Phase 3, Open-Label Study of Combinations of REGN2810 (Anti-PD-1 Antibody), Platinum-based Doublet Chemotherapy, and Ipilimumab (Anti-CTLA-4 Antibody) Versus Pembrolizumab Monotherapy in First-Line Treatment of Patients With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer With Tumors Expressing PD-L1 \geq 50%	Цемиплимаб + ипилимумаб Цемиплимаб + ипилимумаб + ХТ Пембролизумаб	ВБП	Завершено
NCT03275597	Ib	Phase Ib Study of Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) in Oligometastatic Non-small Lung Cancer (NSCLC) With Dual Immune Checkpoint Inhibition	Дурвалумаб Тремелимумаб Радиотерапия	Безопасность	Активно, набор остановлен
NCT03580694	I	A Phase 1 Study of REGN4659 (Anti-CTLA-4 mAb) in Combination With Cemiplimab (Anti-PD-1 mAb) in the Treatment of Patients With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer	REGN4659 Цемиплимаб	Безопасность и подбор дозировки	Прервано
NCT03430063	II	A Randomized, Open-Label Study of Combinations of Standard and High Dose REGN2810 (Cemiplimab; Anti-PD-1 Antibody) and Ipilimumab (Anti-CTLA-4 Antibody) in the Second-Line Treatment of Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer	Цемиплимаб в стандартной дозировке Цемиплимаб в стандартной дозировке + ипилимумаб Цемиплимаб в высокой дозировке	ЧОО	Активно, набор остановлен
NCT04043195	I/II	Nivolumab (Anti-PD1 Antibody) and Ipilimumab (Anti-CTLA4 Antibody) in Combination With Immunogenic Chemotherapy for Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer	Ниволумаб Оксалиплатин Ипилимумаб	ЧОО	Активно
NCT03373760	II	A Phase II Study of MEDI4736 (Durvalumab) Plus Tremelimumab as Therapy for Patients With Previously Treated Anti-PD-1/PD-L1 Resistant Stage IV Squamous Cell Lung Cancer (Lung-Map Non-Match Sub-Study)	Дурвалумаб Тремелимумаб	ЧОО	Активно, набор остановлен
NCT02658890	I/IIa	Phase 1/2a Study of BMS-986205 Administered in Combination With Nivolumab (Anti-PD-1 Monoclonal Antibody) and in Combination With Both Nivolumab and Ipilimumab (Anti-CTLA-4 Monoclonal Antibody) in Advanced Malignant Tumors	BMS-986205	Безопасность и переносимость	Активно
NCT03469960	III	A Randomized Phase 3 Trial Comparing Continuation Nivolumab-Ipilimumab Doublet Immunotherapy Until Progression Versus Observation in Treatment-naïve Patients With PDL1-positive Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) After Nivolumab-Ipilimumab Induction Treatment	Ниволумаб Ипилимумаб	ВБП	Активно
NCT04054531	II	An Open-label, Phase II Study of KN046 Evaluating the Efficacy and Safety of KN046 Plus Platinum-based Doublet Chemotherapy as First Line Therapy in Advanced Non-small Cell Lung Cancer Subjects	KN046	ЧОО, длительность ответа	Неизвестно
NCT03838848	II	A Phase II Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of KN046 in Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer	KN046	ЧОО, длительность ответа	Активно
NCT03819465	IB	A Phase IB, Open-Label, Multi-Center Study to Determine the Efficacy and Safety of Durvalumab and/or Novel Oncology Therapies, With or Without Chemotherapy, for First-Line Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (MAGELLAN)	MEDI5752 Дурвалумаб Данватирсен Олеклумаб	Безопасность	Активно, набор остановлен

Таблица 2. Сравнительная эффективность вариантов 1-й линии лечения НМРЛ с использованием иммунотерапии в зависимости от уровня экспрессии PD-L1
Table 2. Immunotherapy for the first line of treatment for metastatic non-small cell lung cancer according to the expression of PD-L1

Схема лечения		PD-L1<1%	PD-L1 1–49%	PD-L1≥50%
Ниволумаб + ипилиумаб + 2 цикла ХТ [24–26]	ОВ, %	63	63	70
	1 год	37	–	45
	2 года	–	–	–
	3 года	–	–	–
	4 года	–	–	–
	5 лет	–	–	–
	Медиана, мес	17,7	15,4	18,9
	ВБП, %	32	–	38
	1 год	20	–	28
	2 года	–	–	–
3 года	–	–	–	
4 года	–	–	–	
5 лет	–	–	–	
ЧОО, %	31,1	39,4	50	
Пембролизумаб + пеметрексед + карбоплатин [27]	ОВ, %	63,4	71,7	73,3
	1 год	38,5	44,3	51,9
	2 года	–	–	–
	3 года	–	–	–
	4 года	–	–	–
	5 лет	–	–	–
	Медиана, мес	17,2	21,8	НД
	ВБП, %	25,4	42,9	47,7
	1 год	9,2	19,0	32,6
	2 года	–	–	–
3 года	–	–	–	
4 года	–	–	–	
5 лет	–	–	–	
Медиана, мес	6,2	9,2	11,1	
ЧОО, %	32,3	49,2	62,1	
Пембролизумаб + паклитаксел + карбоплатин [28]	ОВ, %	64,2	–	–
	1 год	29,6	–	–
	2 года	–	–	–
	3 года	–	–	–
	4 года	–	–	–
	5 лет	–	–	–
	Медиана, мес	15,0	–	–
	ВБП, %	31,2	–	–
	1 год	11,8	–	–
	2 года	–	–	–
3 года	–	–	–	
4 года	–	–	–	
5 лет	–	–	–	
Медиана, мес	6,3	–	–	
ЧОО, %	67,4	–	–	
Атезолизумаб + паклитаксел + карбоплатин + бевацизумаб [29]	ОВ, %	16,9	22,5	30,0
	Медиана, мес	–	–	–
	ВБП, %	7,2	11,1	15,2
Медиана, мес	–	–	–	
ЧОО, %	–	–	–	
Атезолизумаб [30]*	ОВ, %	–	–	–
	1 год	–	–	–
	2 года	–	–	–
	3 года	–	–	–
	4 года	–	–	–
	5 лет	–	–	–
	Медиана, мес	–	–	20,2
	ВБП, %	–	–	39,2
	1 год	–	–	25,7
	2 года	–	–	–
3 года	–	–	–	
4 года	–	–	–	
5 лет	–	–	–	
Медиана, мес	–	–	–	
ЧОО, %	–	–	40,2	
Пембролизумаб [31, 32]	ОВ, %	–	–	70,3
	1 год	–	–	51,5
	2 года	–	–	43,7
	3 года	–	–	35,8
	4 года	–	–	31,9
	5 лет	–	–	30,0
	Медиана, мес	–	–	–
	ВБП, %	–	–	–
	1 год	–	–	22,8
	2 года	–	–	–
3 года	–	–	–	
4 года	–	–	–	
5 лет	–	–	–	
Медиана, мес	–	–	–	
ЧОО, %	–	–	82	

Примечание. НД – не достигнута; *экспрессия PD-L1 на опухолевых клетках ≥50% или экспрессия PD-L1 на иммунных клетках ≥10%.

нию с платиносодержащей ХТ (медиана ОВ для комбинации дурвалумаба с тремелимумабом составила 11,9 мес против 12,9 мес для ХТ; ОР 0,85, 98,7% ДИ 0,611, 1,171; $p=0,202$ соответственно; медиана безрецидивной выживаемости – 3,9 мес в группе дурвалумаба + тремелимумаб против 5,4 мес в группе ХТ; ОР 1,05, 99,5% ДИ 0,722–1,534; $p=0,705$) [39]. Однако интересно: дополнительный анализ показал, что высокий уровень мутационной нагрузки в 20 мутаций на мегабазу в крови пациентов коррелировал с лучшими результатами по ОВ – 21,9 мес для группы дурвалумаб + тремелимумаб, 12,6 мес для дурвалумаба и 10 мес для группы получавших ХТ; ОР для иммунной комбинации по сравнению с ХТ 0,49, 95% ДИ 0,34–0,81 [40]. Полученные результаты легли в основу исследования III фазы NEPTUNE [41], однако первичной точки в виде улучшения ОВ в группе пациентов с высоким (более 20 мутаций на мегабазу) уровнем мутационной нагрузки в крови достичь не удалось.

Исследование III фазы ARCTIC стало третьим в рассматриваемом ряду. Оно оценивало результаты применения данной комбинации у пациентов после двух и более линий ХТ. К сожалению, и в данном исследовании достичь преимуществ в ОВ и безрецидивной выживаемости у пациентов на двойной иммунной комбинации не удалось [42]. Мы с нетерпением ожидаем опубликованных результатов исследования III фазы POSEIDON по применению двойной комбинации дурвалумаба с тремелимумабом и платиносодержащей ХТ у пациентов с метастатическим НМРЛ в 1-й линии лечения [43]. Первые результаты этого исследования доложены на World Conference on Lung Cancer 2021. В опубликованном пресс-релизе авторы сообщили, что комбинация дурвалумаба с тремелимумабом и ХТ снижает риск смерти на 23% по сравнению с ХТ (ОР 0,77, 95% ДИ 0,65–0,92; $p=0,00304$), медиана ОВ 14,0 мес против 11,7 мес для ХТ; ОР 0,72 (0,60–0,86; $p=0,0003$), с медианой ВБП 6,2 мес против 4,8 мес для ХТ. В группе пациентов, получивших дурвалумаб с ХТ, ОР составило 0,74 (0,62–0,89; $p=0,0009$), с медианой ВБП 5,5 мес против 4,8 мес для ХТ. При этом позитивный тренд для ОВ не достиг статистической значимости.

Другие комбинации

В настоящий момент проводятся исследования и других анти-CTLA-4/анти-PD1-комбинаций. В 2021 г. опубликованы результаты исследования KEYNOTE-589 – ипилимумаб + пембролизумаб для пациентов с метастатическим НМРЛ и высоким уровнем экспрессии PD-L1 $\geq 50\%$ в 1-й линии терапии. К сожалению, улучшения выживаемости в группе двойной иммунотерапии не достигнуто. Медиана ОВ составила 21,4 мес для группы пембролизумаб + ипилимумаб по сравнению с 21,9 мес для группы пембролизумаб + плацебо (ОР 1,08, 95% ДИ 0,85–1,37; $p=0,74$). Медиана ВБП составила 8,2 мес для группы пембролизумаб + ипилимумаб по сравнению с 8,4 мес для группы пембролизумаб + плацебо (ОР 1,06, 95% ДИ 0,86–1,30; $p=0,72$). Нежелательные явления 3–5-й степени отмечены у 62,4% пациентов, получавших пембролизумаб/ипилимумаб, по сравнению с 50,2% лиц, получавших пембролизумаб/плацебо, и привели к смерти у 13,1% против 7,5% соответственно [44].

Проводятся исследования комбинированного применения ипилимумаба с другими анти-PD1-препаратами, например серия исследований с цемиплимабом (EMPOWER-lung 2, EMPOWER-lung 3 и EMPOWER-lung 4) [45–47]. В настоящий момент доступны предварительные данные одного из них – исследование II фазы EMPOWER-lung 4, в котором используется сочетание 50 мг ипилимумаба 1 раз в 6 нед с цемиплимабом 350 мг раз в 3 нед или увеличение дозы цемиплимаба до 1050 мг 1 раз в 3 нед по сравнению со стандартной дозой цемиплимаба у пациентов с метастатическим НМРЛ во 2-й линии терапии. Первичной точкой является уровень объективного ответа при экспрессии PD-L1 $< 50\%$, при этом у 57,1% пациентов уровень PD-1-экспрессии был

менее 1%. Уровень объективного ответа при экспрессии PD-L1 $< 1\%$ – 36,4% в группе ипилимумаб + цемиплимаб и 11,1% – в группе цемиплимаб 1050 мг 1 раз в 3 нед; для пациентов с уровнем экспрессии PD-L1 1–49% уровень объективного ответа составил 9,1% в группе ипилимумаб + цемиплимаб и 0% в группе цемиплимаб 1050 мг 1 раз в 3 нед. Медиана длительности ответа на момент проведения анализа не достигнута [48].

Дискуссия

Несмотря на достаточно убедительные теоретические предпосылки синергизма двойной иммунотерапии, полученные до настоящего момента результаты неоднозначны. Для целой серии исследований с дурвалумабом и тремелимумабом не удалось достигнуть позитивных результатов по заявленным целям [39, 41, 42]. Попытка улучшить результаты выживаемости за счет добавления ипилимумаба к пембролизумабу у пациентов с высокой экспрессией PD-L1 ($> 50\%$) тоже не дала эффекта, но увеличила количество нежелательных явлений [44]. Наилучшие результаты в настоящее время для двойной иммунной блокады продемонстрированы комбинациями ипилимумаб + ниволумаб + 2 курса ХТ [24–26] и ипилимумаб с ниволумабом [35–37]. В табл. 2 мы собрали доступные результаты по выживаемости и ЧОО различных комбинаций и моноиммунотерапии в 1-й линии терапии НМРЛ в соответствии с российскими клиническими рекомендациями 2021 г.

Из непрямого сравнения опубликованных данных создается впечатление, что для пациентов с высоким уровнем экспрессии PD-L1 моноиммунотерапия пембролизумабом или атезолизумабом показывает результаты, аналогичные применению комбинации иммунопрепаратов, в том числе с добавлением 2 курсов ХТ, при лучшей переносимости и с меньшим числом нежелательных явлений.

Гораздо сложнее ситуация с выбором лечебной опции в группах пациентов с низкой и отрицательной экспрессией PD-L1 (1–49 и менее 1% соответственно). Проведенный в 2021 г. объединенный анализ данных 8 рандомизированных клинических исследований (KEYNOTE 042, CheckMate 227, KEYNOTE 189, KEYNOTE 021, KEYNOTE 407, IMpower 150, IMpower 130, CheckMate 9LA) в группе пациентов с экспрессией PD-L1 1–49% показал, что пациенты, получающие комбинированную терапию ($n=639$), имели достоверно лучшие результаты по времени без прогрессирования и ОВ по сравнению с пациентами на моноиммунотерапии ($n=529$), с медианой беспрогрессивной выживаемости 7,7 мес против 4,2 мес (ОР 0,60, 95% ДИ 0,48–0,76) и медианой ОВ 21,4 мес против 14,5 мес (ОР 0,68, 95% ДИ 0,52–0,90) [49]. При этом остается открытым вопрос о выборе наилучшей комбинации – иммуно-иммуно- или иммунохимиотерапии для конкретного пациента с учетом функционального статуса и объема опухоли. Вероятно, при низком уровне и отрицательной экспрессии PD-L1 эффективность двойной иммунной блокады с ХТ возрастает (см. табл. 2). Данная мысль находит подтверждение и в опубликованном метаанализе по оценке эффективности и безопасности различных доступных в лечении метастатического НМРЛ иммунных комбинаций [50]; именно в подгруппе с экспрессией PD-L1 $< 1\%$ комбинация ипилимумаб + ниволумаб и 2 курса ХТ показала лучший результат по ОВ среди 10 анализируемых лечебных опций. Если говорить о возможных перспективах использования двойного иммунного ингибирования, среди собранных в табл. 1 клинических исследований 3 посвящены комбинированному использованию иммуно-иммунотерапии с лучевой, таргетной или ХТ, 2 – использованию во 2-й линии после неудачи моноиммунотерапии или длительной поддержке с целью преодоления опухолевой резистентности, 3 – новым препаратам с биспецифичным анти-CTLA-4/PD1- или PD-L1-действием, 1 – новому анти-CTLA-4-препарату в комбинации с анти-PD1-моноклональным антителом и 2 – эффективности двойной комбинации у пациентов с высоким или низким уровнем экспрессии PD-L1.

Таким образом, интерес к двойному иммунному ингибированию в лечении НМРЛ, несмотря на неоднозначные результаты некоторых ранее опубликованных клинических исследований, не ослабевает. Появляются новые биспецифичные препараты и различные комбинации. Возможные пути увеличения эффективности видятся в сочетании иммунной комбинации с лучевой, химио- или таргетной терапией. Безусловно, интересной представляется попытка преодоления возникшей резистентности опухоли на фоне моноклональной иммунотерапии путем перехода на режим двойной иммунной блокады.

Заключение

Стратегия двойного иммунного ингибирования, особенно в сочетании с другими лечебными опциями, с целью преодоления первичной или развившейся резистентности опухоли в настоящее время представляется очень эффективной, особенно в достаточно большой популяции пациентов с низким уровнем или отсутствием экспрессии PD-L1.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Rotte A, D'Orazi G, Bhandaru M. Nobel committee honors tumor immunologists. *J Exp Clin Cancer Res.* 2018;37(1):262. DOI:10.1186/s13046-018-0937-6
2. 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;375:1823-33. DOI:10.1056/NEJMoa1606774
3. Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018;378:2078-92. DOI:10.1056/NEJMoa1801005
4. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018;379:2040-51. DOI:10.1056/NEJMoa1810865
5. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2019;393:1819-30. DOI:10.1016/S0140-6736(18)32409-7
6. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med.* 2018;378:2288-301. DOI:10.1056/NEJMoa1716948
7. West H, McCleod M, Hussein M, et al. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20:924-37. DOI:10.1016/S1470-2045(19)30167-6
8. Spigel D, de Marinis F, Giaccone G, et al. IMPOWER110: interim overall survival (OS) analysis of a phase III study of atezolizumab (atezo) vs platinum-based chemotherapy (chemo) as first-line (1L) treatment (TX) in PD-L1-selected NSCLC. European Society for Medical Oncology 2019 Congress; Barcelona, Spain; Sept 27 – Oct 1, 2019 (Abstr 6256).
9. Lawrence MS, Stojanov P, Polak P, et al. Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. *Nature.* 2013;499(7457):214-8. DOI:10.1038/nature12213
10. Praest P, Liaci AM, Forster F, Wiertz E. New insights into the structure of the MHC class I peptide-loading complex and mechanisms of TAP inhibition by viral immune evasion proteins. *Mol Immunol.* 2019;113:103-14. DOI:10.1016/j.molimm.2018.03.020
11. Gubin MM, Zhang X, Schuster H, et al. Checkpoint blockade cancer immunotherapy targets tumour-specific mutant antigens. *Nature.* 2014;515(7528):577-81. DOI:10.1038/nature13988
12. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer.* 2012;12(4):252-64. DOI:10.1038/nrc3239
13. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, et al. Pd-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol.* 2008;26:677-704. DOI:10.1146/annurev.immunol.26.021607.090331
14. Fife BT, Bluestone JA. Control of peripheral T-cell tolerance and autoimmunity via the CTLA-4 and PD-1 pathways. *Immunity Rev.* 2008;224:166-82. DOI:10.1111/j.1600-065X.2008.00662.x
15. Stamper CC, Zhang Y, Tobin JF, et al. Crystal structure of the B7-1/CTLA-4 complex that inhibits human immune responses. *Nature.* 2001;410(6828):608-11. DOI:10.1038/35069118
16. Chambers CA, Sullivan TJ, Allison JP. Lymphoproliferation in CTLA-4-deficient mice is mediated by costimulation-dependent activation of CD4+ T cells. *Immunity.* 1997;7(6):885-95. DOI:10.1016/S1074-7613(00)80406-9
17. Tivol EA, Borriello F, Schweitzer AN, et al. Loss of CTLA-4 leads to massive lymphoproliferation and fatal multiorgan tissue destruction, revealing a critical negative regulatory role of CTLA-4. *Immunity.* 1995;3(5):541-7. DOI:10.1016/1074-7613(95)90125-6
18. Nishimura H, Honjo T. PD-1: an inhibitory immunoreceptor involved in peripheral tolerance. *Trends Immunol.* 2001;22(5):265-8. DOI:10.1016/S1471-4906(01)01888-9
19. Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. Immune checkpoint blockade in cancer therapy. *J Clin Oncol.* 2015;33(17):1974-82. DOI:10.1200/JCO.2014.59.4358
20. Centanni M, Moes D, Troconiz IF, et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of immune checkpoint inhibitors. *Clin Pharmacokinet.* 2019;58(7):835-57. DOI:10.1007/s40262-019-00748-2
21. Wang E, Kang D, Bae KS, et al. Population pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of tremelimumab in patients with metastatic melanoma. *J Clin Pharmacol.* 2014;54(10):1108-16. DOI:10.1002/jcph.309
22. Peng J, Hamanishi J, Matsumura N, et al. Chemotherapy induces programmed cell death-ligand 1 overexpression via the nuclear factor-kappaB to foster an immunosuppressive tumor microenvironment in ovarian cancer. *Cancer Res.* 2015;75:5034-45. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-14-3098
23. Bracci L, Schiavoni G, Sistigu A, Belardelli F. Immune-based mechanisms of cytotoxic chemotherapy: implications for the design of novel and rationale-based combined treatments against cancer. *Cell Death Differ.* 2014;21:15-25. DOI:10.1038/cdd.2013.67
24. Reck M, Ciuleanu T-E, Cobo M, et al. First-line nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) plus two cycles of chemotherapy (chemo) versus chemo alone (4 cycles) in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Two-year update from CheckMate 9LA. *J Clin Oncol.* 2021;39(15):9000. DOI:10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.9000
25. Reck M, Ciuleanu T-E, Dols M, et al. Nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) + 2 cycles of platinum-doublet chemotherapy (chemo) vs 4 cycles chemo as first-line (1L) treatment (tx) for stage IV/recurrent non-small cell lung cancer (NSCLC): CheckMate 9LA. *J Clin Oncol.* 2020;38:9501. DOI:10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.9501
26. Paz-Ares L, Ciuleanu T-E, Cobo M, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(2):198-211. DOI:10.1016/S1470-2045(20)30641-0
27. Gadgeel S, Rodriguez-Abreu D, Speranza G, et al. Updated analysis from KEYNOTE-189: pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum for previously untreated metastatic nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2020;38(14):1505-17. DOI:10.1200/JCO.19.03136
28. Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A, et al. A randomized, placebo-controlled trial of pembrolizumab plus chemotherapy in patients with metastatic squamous NSCLC: protocol-specified final analysis of KEYNOTE-407. *J Thorac Oncol.* 2020;15(10):1657-69. DOI:10.1016/j.jtho.2020.06.015
29. Socinski MA, Nishio M, Jotte RM, et al. IMpower150 final overall survival analyses for atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in first-line metastatic nonsquamous NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2021;S1556-0864(21)02322-4. DOI:10.1016/j.jtho.2021.07.009
30. Jassem J, de Marinis F, Giaccone G, et al. Updated overall survival analysis from impower110: atezolizumab versus platinum-based chemotherapy in treatment-naive programmed death-ligand 1-selected NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2021;S1556-0864(21)02286-3. DOI:10.1016/j.jtho.2021.06.019
31. Mariamidze E, Mezquita L. ESMO20 YO for YO: highlights on metastatic NSCLC-Keynote 024 update. *ESMO Open.* 2021;6(1):100022. DOI:10.1016/j.esmoop.2020.100022
32. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Updated analysis of KEYNOTE-024: pembrolizumab versus platinum-based chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score of 50% or greater. *J Clin Oncol.* 2019;37(7):537-46. DOI:10.1200/JCO.18.00149
33. Hellmann MD, Rizvi NA, Goldman JW, et al. Nivolumab plus ipilimumab as first-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer (CheckMate 012): results of an open-label, phase 1, multicohort study. *Lancet Oncol.* 2017;18(1):31-41. DOI:10.1016/S1470-2045(16)30624-6

34. Ready N, Hellmann MD, Awad MM, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in advanced non-small-cell lung cancer (CheckMate 568): outcomes by programmed death ligand 1 and tumor mutational burden as biomarkers. *J Clin Oncol*. 2019;37(12):992-1000. DOI:10.1200/JCO.18.01042
35. Hellmann MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A, et al. Nivolumab plus ipilimumab in lung cancer with a high tumor mutational burden. *N Engl J Med*. 2018;378(22):2093-104. DOI:10.1056/NEJMoa1801946
36. Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(21):2020-31. DOI:10.1056/NEJMoa1910231
37. Barlesi F, Audigier-Valette C, Felip E, et al. Nivolumab plus low-dose ipilimumab as first-line treatment of advanced NSCLC: overall survival analysis of CheckMate 817. *Ann Oncol*. 2019;30(Suppl. 11):xi33-xi47. DOI:10.1093/annonc/mdz451
38. Antonia S, Goldberg SB, Balmanoukian A, et al. Safety and antitumor activity of durvalumab plus tremelimumab in non-small cell lung cancer: a multicentre, phase 1b study. *Lancet Oncol*. 2016;17(3):299-308. DOI:10.1016/S1470-2045(15)00544-6
39. Rizvi NA, Chul Cho B, Reinmuth N, et al. LBA6 – durvalumab with or without tremelimumab vs platinum-based chemotherapy as first-line treatment for metastatic non-small cell lung cancer: Mystic. *Ann Oncol*. 2018;29(Suppl. 10). DOI:10.1093/annonc/mdy511.005
40. Peters S, Cho BC, Reinmuth N, et al. Abstract CT074: tumor mutational burden (TMB) as a biomarker of survival in metastatic non-small-cell lung cancer (MNSCLC): blood and tissue TMB analysis from MYSTIC, a phase III study of first-line durvalumab ± tremelimumab vs chemotherapy. *Cancer Res*. 2019;79(Suppl. 13):CT074. DOI:10.1158/1538-7445.Am2019-ct074
41. Mok T, Schmid P, Arén O, et al. 192TIP: NEPTUNE: a global, phase 3 study of durvalumab (MEDI4736) plus tremelimumab combination therapy versus standard of care (SoC) platinum-based chemotherapy in the first-line treatment of patients (pts) with advanced or metastatic NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2016;11(4):S140-S141. DOI:10.1016/S1556-0864(16)30301-X
42. Kowalski DM, Reinmuth N, Orlov SV, et al. 13780 Arctic: Durvalumab + tremelimumab and durvalumab monotherapy vs SoC in ≥3L advanced NSCLC treatment. *Ann Oncol*. 2018;29(Suppl. 8). DOI:10.1093/annonc/mdy292.001
43. Mok T, Johnson M, Garon E, et al. P1.04-008 POSEIDON: a phase 3 study of first-line durvalumab ± tremelimumab + chemotherapy vs chemotherapy alone in metastatic NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2017;12(11):S1975. DOI:10.1016/j.jtho.2017.09.867
44. Boyer M, Şendur MAN, Rodríguez-Abreu D, et al.; KEYNOTE-598 investigators. Pembrolizumab plus ipilimumab or placebo for metastatic non-small-cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score ≥50%: Randomized, double-blind phase III KEYNOTE-598 Study. *J Clin Oncol*. 2021;39(21):2327-38. DOI:10.1200/JCO.20.03579
45. Rizvi N, Lee S, Curtis P, et al. P3.04-24 EMPOWER-Lung 2: cemiplimab and ipilimumab ± chemotherapy vs pembrolizumab in advanced NSCLC with PD-L1 ≥50%, a phase 3 study. *J Thorac Oncol*. 2018;13(10):S931. DOI:10.1016/j.jtho.2018.08.1731
46. Rizvi N, Lee S, Curtis P, et al. P3.04-25 EMPOWER-Lung 3: a phase 3 study of cemiplimab, ipilimumab and chemotherapy in advanced NSCLC with PD-L1 <50%. *J Thorac Oncol*. 2018;13(10):S931. DOI:10.1016/j.jtho.2018.08.1732
47. Rizvi N, Lee S, Curtis P, et al. P3.04-26 EMPOWER-Lung 4: a phase 2 study of cemiplimab plus ipilimumab in the second-line treatment of advanced NSCLC with PD-L1 <50%. *J Thorac Oncol*. 2018;13(10):S931-S932. DOI:10.1016/j.jtho.2018.08.1733
48. Shim BY, Lee S, de Castro Carpeño J, et al. 1269P EMPOWER-lung 4: Phase II, randomized, open-label high dose or standard dose cemiplimab alone/plus ipilimumab in the second-line treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol*. 2020;31(Suppl. 4):S820. DOI:10.1016/j.annonc.2020.08.1583
49. Akinboro O, Vallejo JJ, Mishra-Kalyani PS, et al. Outcomes of anti-PD-(L1) therapy in combination with chemotherapy versus immunotherapy (IO) alone for first-line (1L) treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with PD-L1 score 1–49%: FDA pooled analysis. *J Clin Oncol*. 2021;39(Suppl. 15):9001. DOI:10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.9001
50. Liu L, Bai H, Wang C, et al. Efficacy and safety of first-line immunotherapy combinations for advanced NSCLC: a systematic review and network meta-analysis. *J Thorac Oncol*. 2021;16(7):1099-117. DOI:10.1016/j.jtho.2021.03.016

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.09.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 08.10.2021



OMNIDOCTOR.RU

Регорафениб в лечении метастатического колоректального рака: больше данных для принятия решений

В.В. Петкау^{✉1}, А.А. Каримова¹, З.В. Акишина²

¹ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия;

²ГБУЗ Пермского края «Пермский краевой онкологический диспансер», Пермь, Россия

Аннотация

Регорафениб – мультитаргетный ингибитор тирозинкиназ, оказывающий влияние на ангиогенез (VEGFR1-3, TIE2), пролиферацию (KIT, RET, RAF-1, BRAF), метастазирование (VEGFR2-3, PDGFR), опухолевую иммуногенность (CSF1R), микроокружение опухоли (PDGFR- α , PDGFR- β , FGFR1-2). Регорафениб зарегистрирован по нескольким показаниям, в том числе для лечения метастатического колоректального рака. В статье представлены и обобщены данные по эффективности и профилю безопасности препарата, полученные как в клинических исследованиях III фазы (CORRECT, CONCUR, CONSIGN), так и в наблюдательных исследованиях в реальной клинической практике (REBECCA, CORRELATE, RECORA, PMS, REGOTAS). Рассмотрено изучение предикторов ответа, как молекулярно-биологических (KRAS, PIK3CA ANG-2, VEGF-A, ЛДГ, CCL5/CCR5, CA 19-9), так и рентгенологических (исследование RadioCORRECT и др.). Представлены варианты дозирования на основании исследований ReDOS, RESET, REARRANGE. Изучены данные ретроспективных исследований по сравнению регорафениба с другим зарегистрированным для рефрактерного метастатического колоректального рака препаратом трифлуридин/типирацил.

Ключевые слова: рефрактерный метастатический колоректальный рак, регорафениб, третья линия

Для цитирования: Петкау В.В., Каримова А.А., Акишина З.В. Регорафениб в лечении метастатического колоректального рака: больше данных для принятия решений. Современная Онкология. 2021; 23 (3): 436–441. DOI: 10.26442/18151434.2021.3.201130

REVIEW

Regorafenib in metastatic colorectal cancer: more data for clinical decisions

Vladislav V. Petkau^{✉1}, Alisa A. Karimova¹, Zinaida V. Akishina²

¹Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia;

²Perm Regional Oncological Dispensary, Perm, Russia

Abstract

Regorafenib is a multiple kinase inhibitor. It influences/blocks angiogenesis (VEGFR1-3, TIE2), proliferation (KIT, RET, RAF-1, BRAF), metastatic activity (VEGFR2-3, PDGFR), tumor immunogenicity (CSF1R), tumor microenvironment (PDGFR- α , PDGFR- β , FGFR1-2). Regorafenib has several indications including metastatic colorectal cancer. Efficacy and safety of regorafenib data from clinical trials (CORRECT, CONCUR, CONSIGN) and observational trials from real world (REBECCA, CORRELATE, RECORA, PMS, REGOTAS) are summarized and presented in this issue. State of the matter of molecular-biologic predictors (KRAS, PIK3CA ANG-2, VEGF-A, LDH, CCL5/CCR5, CA 19-9) and radiological predictors (RadioCORRECT and other trials) is highlighted. Regimens with dose modification and its influence on effectiveness and tolerability of regorafenib are described according to the data from ReDOS, RESET, REARRANGE trials. The results from retrospective trials comparing regorafenib and another approved for refractory metastatic colorectal cancer drug trifluridine/tipiracil are presented.

Keywords: refractory metastatic colorectal cancer, regorafenib, third line

For citation: Petkau VV, Karimova AA, Akishina ZV. Regorafenib in metastatic colorectal cancer: more data for clinical decisions. Journal of Modern Oncology. 2021; 23 (3): 436–441. DOI: 10.26442/18151434.2021.3.201130

Информация об авторах / Information about the authors

✉Петкау Владислав Владимирович – канд. мед. наук, доц. каф. онкологии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО УГМУ. E-mail: vpetkau@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0342-4007; Author ID: 763872; SPIN-код: 6811-8136

Каримова Алиса Алексеевна – канд. фарм. наук, ассистент каф. управления и экономики фармации, фармакогнозии ФГБОУ ВО УГМУ. E-mail: alice-k2006@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-3500-096X; Author ID: 830248; SPIN-код: 8420-9600

Акишина Зинаида Васильевна – зам. глав. врача по амбулаторно-поликлинической работе ГБУЗ ПК ПКОД, гл. онколог Минздрава Пермского края, засл. врач РФ. E-mail: zvakishina@list.ru

✉Vladislav V. Petkau – Cand. Sci. (Med.), Ural State Medical University. E-mail: vpetkau@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0342-4007; Author ID: 763872; SPIN code: 6811-8136

Alisa A. Karimova – Cand. Sci. (Pharm.), Ural State Medical University. E-mail: alice-k2006@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-3500-096X; Author ID: 830248; SPIN code: 8420-9600

Zinaida V. Akishina – Deputy Chief Doctor, Perm Regional Oncological Dispensary. E-mail: zvakishina@list.ru

Введение

Регорафениб относится к классу малых молекул и представляет собой мультитаргетный ингибитор тирозинкиназ II типа. Регорафениб, как и сорафениб, разрабатывался как ингибитор RAF-1 и имел 15-й исследовательский серийный номер после сорафениба. Оба препарата имеют схожую химическую структуру, отличие заключается в замене в молекуле регорафениба одного атома водорода на атом фтора в центральном ароматическом кольце. Однако доклинические исследования показали, что такое небольшое структурное изменение привело к значительному расширению точек приложения [1].

Регорафениб тормозит рост новых сосудов в опухоли и нормализует ангиоархитектонику, повышая проницаемость сосудов опухоли для препаратов, через двойную блокировку путей стимуляции ангиогенеза: рецепторы сосудистого фактора роста VEGFR1-3 и рецепторы ангиопоэтина (TIE2) [2]. Опыт применения антиангиогенных препаратов в лечении колоректального рака (КРР) – бевацизумаба, рамуцирумаба, афлиберцепта – показал, что длительная блокировка VEGFR может приводить к «ускользанию» опухоли от ответа. Одним из механизмов этого является экспрессия на эндотелиальных клетках рецепторов фактора роста фибробластов FGFR1-2 и/или экспрессия PDGFR на перicyтах [3]. Регорафениб блокирует FGFR и PDGFR, что позволяет преодолевать резистентность к анти-VEGF-терапии [1, 2].

Еще одной точкой приложения являются тирозинкиназы, обладающие протоонкогенной активностью C-KIT и RET. Однако их роль в канцерогенезе КРР остается еще не до конца изученной, так как мутации в данных генах в качестве драйверных мутаций встречаются достаточно редко [4, 5].

Внедрение в клиническую практику ингибиторов контрольных точек повысило интерес к возможному синергизму с другими группами препаратов в направлении противоопухолевого иммунитета. Анти-VEGF-эффект регорафениба повышает пенетрацию эффекторных Т-клеток в опухоль, повышает экспрессию PD-L1, CTLA-4, TIM3 на них, нивелирует ингибирующее воздействие VEGF на антигенпрезентирующие и дендритные клетки. Регорафениб влияет на микроокружение опухоли: подавляет опухольассоциированные макрофаги и TIE-экспрессирующие моноциты/макрофаги, ингибируя CSF1R-рецепторы и иммуносупрессивный эффект интерферона γ , что повышает чувствительность к анти-PD1/PD-L1-терапии [6, 7]. Иммуномодулирующий эффект регорафениба стал предпосылкой для изучения эффективности комбинации данного препарата с ингибиторами контрольных точек [8].

Эффективность регорафениба в клинических исследованиях и реальной клинической практике

Эффективность регорафениба продемонстрирована в двух рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых многоцентровых международных исследованиях III фазы: CORRECT [9] и CONCUR [10]. Большинство пациентов в первом исследовании были европеоидной расы

(78%) и японцы (14%), во втором более 90% – азиаты, в основном из Китая, Гонконга, Южной Кореи, Тайваня и Вьетнама. В исследования включали пациентов (760 и 204 соответственно) с морфологически подтвержденным диагнозом метастатической аденокарциномы прямой или ободочной кишки, в удовлетворительном общем состоянии (ECOG 0–1), с прогрессией на стандартной терапии (фторпиримидинами, оксалиплатином, иринотеканом). Также допускалась предшествующая таргетная терапия бевацизумабом и цетуксимабом/панитумумабом при KRAS-диком типе опухоли. Более 70% пациентов имели в анамнезе 3 и более линий терапии. Первичной конечной точкой была общая выживаемость (ОВ), вторичными – выживаемость без прогрессирования (ВБП), объективный ответ (ОО), контроль за заболеванием (процент пациентов с полным или частичным ответом или стабилизацией, которые сохранялись более 6 нед от рандомизации) и безопасностью [9].

Добавление регорафениба к поддерживающей терапии в сравнении с плацебо статистически значимо увеличивало ОВ: в CORRECT – с 5,0 до 6,4 мес (отношение рисков – ОР 0,77; 95% доверительный интервал – ДИ 0,64–0,94, $p=0,0052$), в CONCUR – с 6,3 до 8,8 мес (ОР 0,55; 95% ДИ 0,40–0,77, $p=0,00016$). Риск прогрессирования и смерти снизился на 23 и 45% соответственно. ВБП составила 1,9 мес против 1,7 мес в CORRECT, 3,2 мес против 1,7 мес в CONCUR. Частота ОО на регорафенибе в сравнении с плацебо составила 1% против 0,4% и 4% против 0% соответственно. ОО представлены только частичным ответом. Данные по эффективности терапии, полученные в исследованиях, приведены в табл. 1. Подгрупповой анализ показал преимущество регорафениба вне зависимости от пола, расы, возраста, региона проживания, времени от выявления метастазов до рандомизации, количества предшествующих линий терапии, наличия мутации в генах *KRAS* и *BRAF*, ECOG-статуса. Исключением стали пациенты с раком прямой кишки. В исследовании CORRECT у этих больных ОВ не отличалась между группами (ОР 0,95; 95% ДИ 0,63–1,43). Объяснением может быть более частое назначение противоопухолевого лечения после завершения исследования (36% в группе плацебо против 30% в группе регорафениба). При этом преимущество в отношении ВБП не зависело от первичной локализации опухоли [9, 10].

Данные регистрационных исследований подтверждены еще одним крупным проспективным исследованием III фазы – CONSIGN, в котором приняли участие 2872 пациента с КРР. Первичными конечными точками были ВБП и безопасность. Медиана ВБП составила 2,3 мес, причем у пациентов с диким типом *KRAS* – 2,8, а с мутированным – 2,5. ВБП не зависела от возраста (до 65 лет и старше, старше 75 лет) [11, 17].

В разных странах проведено несколько крупных, включающих более 200 пациентов, наблюдательных исследований применения препарата регорафениб при метастатическом КРР (мКРР) в реальной клинической практике: REBECCA [12, 18], CORRELATE [13], RECORA [14, 19], японское постмаркетинговое исследование PMS [15, 20], REGOTAS [16]. Полученные данные перекликались с ре-

Таблица 1. Эффективность регорафениба в клинических исследованиях и наблюдательных исследованиях в реальной клинической практике
Table 1. The efficacy of regorafenib in clinical and observational studies in real clinical practice

Исследование	Регион	Число пациентов	Медиана ОВ (95% ДИ)	Медиана ВБП (95% ДИ)
CORRECT [9]	Мир	505	6,4	1,9
CONCUR [10]	Азия	136	8,8 (7,3–9,8)	3,2 (2,0–3,7)
CONSIGN [11]	Мир	2864	Нет данных	2,7 (2,6–2,7)
REBECCA [12]	Франция	654	5,6	2,7
CORRELATE [13]	Мир	1037	7,7 (7,2–8,3)	2,9 (2,8–3,0)
RECORA [14]	Германия	458	5,6 (5,2–6,6)	3,2 (2,9–3,5)
PMS [15]	Япония	787	6,9 (6,0–7,7)	2,3 (2,1–2,4)
REGOTAS [16]	Япония	223	7,9 (6,8–9,2)	2,1 (2,0–2,4)

зультатами клинических исследований III фазы. Так, медиана ОВ составила от 5,6 до 7,0 мес, а длительность терапии – от 2,2 до 2,7 мес (см. табл. 1).

В исследовании REBECCA дополнительно продемонстрированы предикторы исходов лечения. Негативно на ОВ влияли общее состояние (ECOG>0), короткое время от выявления метастазов до начала терапии регорафенибом (менее 18 мес), низкая исходная доза регорафениба (менее 160 мг), большое количество локализаций метастазов (более 3), наличие метастазов в печень, наличие мутации в гене KRAS (для всех факторов $p<0,05$). Комбинация этих факторов позволила исследователям выделить 3 прогностические группы по риску смерти: низкий, промежуточный и высокий риск. Медиана ОВ в этих группах составила 9,2, 5,2 и 2,5 мес [12, 18].

Стратификация пациентов в исследовании RECORA также позволила выявить неблагоприятные прогностические факторы: общее состояние (ECOG 2) и короткое время от выявления метастазов до начала терапии регорафенибом (менее 18 мес). При этом ОВ не зависела от возраста, пола, локализации первичной опухоли, наличия KRAS-мутации, предшествующей терапии бевацизумабом. К сожалению, полученные при подгрупповом анализе показатели пока не опубликованы [14, 19].

В японском постмаркетинговом исследовании PMS медиана времени до прогрессирования составила 2,3 мес (2,1–2,4), а ОВ – 6,9 мес (6,0–7,7). Минимальные показатели были в группе пациентов с ECOG \geq 2: медиана ОВ – 2,9 мес. ОВ была больше у больных, у которых развился ладонно-подошвенный синдром (ЛПС): ОР 0,351; 95% ДИ 0,253–0,488, $p<0,0001$ [15, 20].

В проспективном наблюдательном когортном исследовании CORRELATE приняли участие 126 центров из Европы, Азии и Латинской Америки. Первичной конечной точкой стала безопасность терапии регорафенибом у пациентов с мКРП в реальной клинической практике. Вторичными конечными точками были ОВ, безрецидивная выживаемость (БРВ), уровень контроля за заболеванием (полный или частичный ответ или стабилизация, длящиеся минимум 6 нед). Включены 1037 пациентов, которые приняли хотя бы одну дозу регорафениба. Всего 39% больных до включения в исследование получили 4 линии системной противоопухолевой терапии. В отличие от регистрационных исследований в CORRELATE 6% пациентов имели ECOG 2–4. Длительность лечения регорафенибом составила 2,5 мес (0,03–29,5). Всего 57% пациентов начали терапию со стандартной дозы (160 мг), 30% – со 120 мг, 12% – с 80 мг. Больные, начавшие с дозы 80 мг, были старше, с худшим ECOG-статусом, чаще азиаты. Медиана ОВ была 7,7 мес (95% ДИ 7,2–8,3), 3-, 6-месячная, 1-годовая ОВ составили 83, 60 и 34%. Медиана ВВП была 2,9 мес (95% ДИ 2,8–3,0), 3- и 6-месячная ВВП – 48 и 21%. Контроль за заболеванием оценен у 758 пациентов и составил 26% (195/758). Показатели эффективности различались у пациентов в зависимости от локализации первичной опухоли и удаления первичной опухоли в анамнезе. Так, у больных с левосторонними опухолями медиана ОВ составила 7,5 мес, а медиана ВВП – 2,9 мес. Аналогичные показатели при правосторонних опухолях – 8,2 и 2,8 мес. Медиана ОВ у пациентов с удаленной первичной опухолью составила 8,2 мес против 5,8 мес без удаления [13].

Безопасность и переносимость регорафениба в клинических исследованиях и реальной клинической практике

Профиль безопасности регорафениба оценен более чем у 4500 предлеченных пациентов с мКРП, включенных в клинические и наблюдательные исследования. Наиболее частыми (более 30% случаев) нежелательными явлениями (НЯ) являются боль, ЛПС или эритроцитоз, астения/общая слабость, диарея, снижение аппетита, гипертензия и инфекции. Наиболее частые серьезные НЯ (СНЯ): повреждение печени, кровотечения, желудочно-кишечные перфорации и инфекции. Данные по безопасности, полученные в исследованиях, представлены в табл. 2.

В регистрационном исследовании CORRECT, где большинство пациентов были европеоидами, 93% больных в группе регорафениба имели НЯ, связанные с лечением, во время лечения и в течение 30 дней после прекращения по сравнению с 61% в группе плацебо. Большинство НЯ возникало рано, на 1 или 2-м курсе, слабо или умеренно выраженные, контролировались коррекцией дозы или перерывом в приеме регорафениба. Слабость и ЛПС стали самыми частыми НЯ. НЯ 3–4-й степени зафиксированы у 54% больных. Наиболее часто встречались ЛПС, слабость, диарея и гипертензия. К частым лабораторным отклонениям на фоне лечения регорафенибом относятся тромбоцитопения (13%), гипербилирубинемия (9%), протеинурия (7%), анемия (7%), гипофосфатемия (5%). При этом лабораторными отклонениями 3–4-й степени были гипофосфатемия (4%) и тромбоцитопения (3%). Также достаточно часто встречалось повышение аспартатаминотрансферазы (АСТ) – 65%, аланинаминотрансферазы (АЛТ) – 45% и билирубина – 45%, в основном 1–2-й степени. СНЯ зафиксированы у 44% в группе регорафениба против 40% в группе плацебо: лихорадка (2,8% против 0,4%), боль в животе (2,4% против 0,8%), диарея (1,6% против 0%), печеночная недостаточность (1,4% против 0,8%), кровотечения (1% против 0%). Все 8 смертей в группе регорафениба и 3 в группе плацебо исследователи связали с проводимым лечением. Причинами летальных исходов были пневмония, желудочно-кишечные и легочные кровотечения, кишечная непроходимость, тромбоэмболия, внезапная смерть. Модификация дозы по причине НЯ потребовалась у 67% пациентов. В 61% случаев требовался перерыв в лечении, в 38% – снижение дозы, в 17,6% – прекращение лечения [9].

В исследовании CONSIGN получены схожие данные по переносимости регорафениба. При медиане длительности лечения 2,5 мес у 80% пациентов были НЯ, связанные с лечением, а у 44% – СНЯ. Прекращение лечения по причине НЯ потребовалось 9% больных. Самыми частыми НЯ 3–4-й степени являлись слабость (18%), гипертензия (17%), ЛПС (14%), гипербилирубинемия (13%), повышение АСТ (7%), повышение АЛТ (6%) [11, 17].

В азиатской популяции, составляющей большинство (90%) в исследовании CONCUR, получены схожие данные по НЯ, но с отличиями в частоте. Так, ЛПС был у 74% против 47% в CORRECT. Однако ЛПС 3–4-й степени встречался одинаково часто в обоих исследованиях: 16 и 17%. В CONCUR чаще отмечались повышение АЛТ (54% против 45%), АСТ (70%

Таблица 2. Наиболее частые НЯ (\geq 3 степени) регорафениба, связанные с приемом препарата, в клинических исследованиях и наблюдательных исследованиях в реальной клинической практике (%)
Table 2. The most common adverse events (grade \geq 3) of regorafenib associated with the drug application in clinical and observational studies in real clinical practice (%)

Исследование	ЛПС	Гипертензия	Диарея	Слабость	НЯ, приведшие к отмене препарата
CORRECT [9]	17	7	7	10	8
CONCUR [10]	16	11	1	3	14
CONSIGN [11]	14	15	5	14	9
REBECCA [12]	9	5	4	15	Нет данных
CORRELATE [13]	7	6	3	9	16
REGOTAS [16]	20	6	Нет данных	3	24

против 65%), гипербилирубинемия (67% против 45%). Интересно, что японская популяция пациентов в исследовании CORRECT имела те же самые отличия от европейской популяции в частоте НЯ. Среди японских пациентов чаще возникали ЛПС (80% против 42%), гипертензия (60% против 23%), протеинурия (40% против 2%), тромбоцитопения (39% против 9%), но реже диарея (22% против 36%) [10].

В наблюдательном исследовании CORRELATE у 80% пациентов было хотя бы одно НЯ, связанное с приемом регорафениба. У 35% больных зафиксированы НЯ 3–4-й степени, 10 человек умерли по причине НЯ. Самыми частыми НЯ 3–4-й степени были слабость (9%), ЛПС (7%) и гипертензия (6%). Редукция дозы регорафениба потребовалась 24%, перерыв в лечении – 31%, полное прекращение терапии – 16% пациентов. Перечень НЯ повторил данные исследований III фазы. Никаких новых НЯ не зафиксировано. Частота НЯ была меньше, чем в регистрационном исследовании CORRECT: ЛПС (26% против 47%), диарея (19% против 34%), анорексия (13% против 30%), гипертензия (14% против 28%). Более редкая фиксация НЯ может быть связана, во-первых, с лучшим ведением пациентов, коррекцией НЯ с учетом накопленных к началу исследования данных; во-вторых, с тем, что 43% начали лечение с более низкой дозы (120 и 80 мг). Это также повлияло на меньшее число случаев, когда была необходима коррекция дозы или перерыв в лечении [13].

Качество жизни, обусловленное здоровьем, оценивалось в регистрационных исследованиях CORRECT и CONCUR с применением опросников EORTC QLQ-C30 и EuroQoL-5. Ухудшение качества жизни происходило как в группе регорафениба, так и в группе плацебо, но статистически достоверно не отличалось от исходного уровня, а также между группами [9, 10].

Режим дозирования

Стандартная доза регорафениба, использовавшаяся в регистрационных исследованиях, – 160 мг/сут 21 день 28-дневного цикла [9, 10]. Однако частые НЯ, такие как ЛПС и общая слабость, приводили к необходимости коррекции дозы или перерывам в лечении, поэтому в последующих наблюдательных исследованиях клиницисты принимали решение о начале терапии со сниженных доз. Так, прием регорафениба в дозе меньше 160 мг/сут начали 10,3% пациентов в исследовании REBECCA [12, 18], 24% – в японском PMS [15, 20], 43% – в CORRELATE [13]. При этом в последнем исследовании различия в ОБ, БРВ, контроле за заболеванием между группами больных, стартовавших с доз 160, 120 и 80 мг, не выявлено [13].

Для оптимизации дозового режима предложена стратегия эскалации дозы: 80 мг/сут в 1-ю неделю, 120 мг/сут – во 2-ю, 160 мг/сут – в 3-ю неделю 1-го курса и в последующих курсах. Повышенные дозы проводятся с учетом наличия и выраженности НЯ. Данная стратегия изучена в многоцентровом (39 центров в США) рандомизированном исследовании II фазы ReDOS [21]. Первичной конечной точкой был удельный вес больных, которые полностью завершили 2 курса терапии и начали 3-й курс. В первичном анализе представлены 54 пациента в группе эскалации дозы и 62 пациента в группе стандартной дозы. В итоге 43 и 26% соответственно начали 3-й курс терапии регорафенибом. Самыми частыми НЯ 3–4-й степени стали общая слабость (13% против 18%), ЛПС (15% против 16%), абдоминальная боль (17% против 6%), гипертензия (7% против 15%). Медиана БРВ составила 2,8 мес (95% ДИ 2,0–5,0) и 2,0 мес (95% ДИ 1,8–2,8), что статистически не отличалось (ОР 0,84; 95% ДИ 0,57–1,24, $p=0,38$). Медиана ОБ в группе эскалации дозы составила 9,8 мес (95% ДИ 7,5–11,9), а в группе стандартного дозирования – 6,0 мес (95% ДИ 4,9–10,2), что также достоверно не отличалось (ОР 0,72; 95% ДИ 0,47–1,10, $p=0,12$). Для подтверждения тенденции к увеличению ОБ необходимо большее число пациентов. Таким образом, стратегия эскалации дозы является альтернативной стандартному режиму дозирования и позволяет большему числу пациентов продолжить лечение после 2 курсов регорафениба [21].

В японском многоцентровом исследовании REGOCC предложена другая модель эскалации дозы: 120 мг/сут в 1-й курс, затем переход на 160 мг/сут. При этом продемонстрирована одинаковая эффективность обоих режимов дозирования: контроль за заболеванием составил 37%, а у 7% ОО сохранился более 6 мес [22].

Стартовая доза 120 мг с переводом на 160 мг на 15-й день 1-го цикла изучались в еще одном японском исследовании RESET. Только у 6 из 70 пациентов удалось реализовать данный переход, что, по мнению исследователей, привело к худшему показателю контроля за заболеванием – 32,4% [23].

В другом исследовании II фазы REARRANGE сравнивались 3 режима: 120 мг/сут в 1-й цикл с последующим переходом на 160 мг, стандартное дозирование и интермиттирующий режим (160 мг/сут 1-я неделя, затем 1 нед перерыв). Хотя первичная конечная точка (улучшение переносимости, значимое снижение числа НЯ) не достигнута, продемонстрированы одинаковые результаты эффективности во всех 3 группах в отношении ОБ, БРВ и длительности контроля за заболеванием [24].

Предикторы ответа

Проведен ряд ретроспективных анализов по выявлению потенциальных предикторов ответа на регорафениб. Исследователями предприняты попытки выявить генетические или белковые предикторы. В ретроспективном анализе на основании образцов из исследования CORRECT показано преимущество регорафениба в отношении ОБ и БРВ в зависимости от KRAS- и PIK3CA-мутационного статуса, определяемого BEAMing-технологией, сочетающей полимеразную цепную реакцию и проточную цитометрию для определения циркулирующей опухолевой ДНК. Интересно отметить, что мутации при использовании данной технологии определялись чаще, чем стандартными методами по гистологическим блокам. KRAS-мутации выявлены у 69%, PIK3CA – у 17%, BRAF – у 3% больных. Дополнительно изучено влияние на ОБ и ВБП 15 белков в плазме крови. Только высокие значения TIE-1 ассоциировались с лучшей ОБ. Однако при многофакторном анализе ни один из белков не показал предиктивного значения [25].

По материалам исследования CONCUR также проведен дополнительный ретроспективный анализ. С худшей ОБ ассоциировались повышенный уровень ANG-2 (ОР 2,46; $p=0,0016$) и VEGF-A (ОР 1,38; $p=0,03$). Худшие показатели БРВ были у пациентов с высоким уровнем в плазме ANG-2 (ОР 1,73; $p=0,0085$), VEGF-A (ОР 1,30; $p=0,0308$), интерлейкина-8 (ОР 1,67; $p=0,0014$), VWF (ОР 2,39; $p=0,0029$), IGF-BP2 (ОР 1,71; $p=0,0384$). Однако многофакторный анализ показал преимущество регорафениба над плацебо во всех подгруппах вне зависимости от концентрации изученных белков [26]. Другие авторы подтвердили отсутствие корреляции между полиморфизмом в сигнальном пути VEGF-A или наличием микросателлитной нестабильности и эффективностью регорафениба [27, 28].

Ряд авторов указывают на прогностическую роль лактатдегидрогеназы (ЛДГ) [29] и онкомаркера СА 19-9 [30]. Неблагоприятными в отношении эффективности терапии регорафенибом оказались высокий исходный уровень ЛДГ и рост СА 19-9 после 1-го курса. Медиана БРВ составила 4,2 мес при высоком уровне ЛДГ против 8 мес при низком ($p=0,0003$). Аналогично медиана ОБ – 19,6 и 34,9 мес соответственно ($p=0,0014$) [29]. В другом монофакторном анализе снижение СА 19-9 после 1-го курса влияло на медиану ВБП: 3,7 мес против 2,0 мес ($p=0,004$) [30]. Также продолжается изучение влияния генов пути CCL5/CCR5 на рефрактерность КРР на терапию регорафенибом в 3-й линии [31]. Проводимые исследования несут ретроспективный характер и пока не находят своего отражения в клинических рекомендациях.

В исследовании RadioCORRECT на основе данных 202 пациентов из CORRECT показано, что уменьшение размеров целевых очагов по критериям RECIST1.1 через 8 нед от начала лечения предсказывает лучшую эффективность регорафе-

ниба. Контроль за заболеванием у таких пациентов был 53,4% против 20,6% у неответивших к 8-й неделе ($p < 0,001$). В качестве вывода авторы предлагают необходимость ранней оценки радиологического ответа через 8 нед и целесообразность продолжения терапии в случае ОО и стабилизации [32].

Предиктивная роль радиологического ответа на лечение также показана Н. Vanwynsberghe и соавт. Однако уменьшение размеров не предсказывало лучшие показатели ОВ по сравнению со стабилизацией. Значение имели уменьшение плотности очагов (медиана ОВ 9,59 мес в случае ответа против 7,04 мес при отсутствии ответа) и уменьшение скорректированной плотности (9,09 мес против 7,16 мес) [33].

Полученные данные и отсутствие проспективных исследований, доказывающих предиктивную роль того или иного маркера, не позволяют ориентироваться на них в реальной клинической практике. В настоящее время при выборе пациентов с мКРР на терапию регорафениба надо учитывать, что лучшие результаты стоит ожидать у больных в хорошем общем состоянии (ECOG 0), с вовлечением в метастатический процесс не более 3 органов, со временем от появления метастазов до начала терапии регорафенибом более 18 мес, отсутствием метастазов в печень. Длительность терапии регорафенибом таких пациентов, более вероятно, превысит 4 мес [34, 35].

Выбор 3-й и последующей линии в лечении мКРР

У пациентов после прогрессирования или отмены по причине токсичности стандартной терапии фторпиримидинами, оксалиплатином, иринотеканом, бевацизумабом, цетуксимабом/панитумумабом (при диком KRAS-типе) в случае удовлетворительного общего состояния есть следующие альтернативы. Во-первых, это применение 1 из 2 зарегистрированных по данным показаний пероральных препаратов – регорафениба или трифлуридина/типипирацила. Во-вторых, возврат к уже полученным ранее препаратам (реиндукция терапии). В-третьих, в узких группах больных при выявлении специфических молекулярно-биологических характеристик возможно назначение анти-HER2-терапии или иммунотерапии (в случае микросателлитной нестабильности). Первая опция является наиболее востребованной в реальной клинической практике по причине большой доказательной базы, удобства перорального приема, возможности предоставить пациенту в случае регорафениба химиотерапевтических «каникул» [36–38].

В японском ретроспективном исследовании REGOTAS представлены данные 550 пациентов с рефрактерным КРР из 26 центров. Всего 223 больных получали регорафениб, 327 – трифлуридин/типипирацил. Медиана ОВ в 1-й группе составила 7,9 мес (95% ДИ 6,8–9,2), во 2-й – 7,4 мес (95% ДИ 6,6–8,3). Отличий в ОВ между группами не было: ОР 0,96 (95% ДИ 0,78–1,18). Подгрупповой анализ по полу, возрасту, ECOG-статусу, локализации первичной опухоли, уда-

лению первичной опухоли, RAS-статусу, количеству и локализации метастазов, уровню эмбрионального антигена выявил только возрастные различия. Регорафениб позитивно влиял на ОВ у пациентов младше 65 лет (ОР 1,29; 95% ДИ 0,98–1,69), а трифлуридин/типипирацил – у пациентов 65 лет и старше (ОР 0,78; 95% ДИ 0,59–1,03) [16].

В итальянском ретроспективном исследовании на основе анализа лечения 46 пациентов в реальной клинической практике предпринята попытка сравнения последовательности терапии химиорефрактерного КРР: регорафениб с последующим назначением трифлуридина/типипирацила или наоборот. В первом случае медиана ВБП составила 4,2 мес на регорафенибе и 3,3 мес на последующем трифлуридине/типипирациле. При втором варианте чередования – 4,0 и 4,7 мес. Однако различий в ОВ не выявлено [39].

Проведенный метаанализ, охвативший 1764 пациента с рефрактерным мКРР, по сравнению регорафениба и трифлуридина/типипирацила продемонстрировал равную эффективность препаратов в отношении ОВ (ОР 0,96; 95% ДИ 0,57–1,66, $p=0,91$) и ВБП (ОР 0,85; 95% ДИ 0,40–1,81, $p=0,67$). НЯ любой степени токсичности чаще отмечались на регорафенибе (ОР 0,31; 95% ДИ 0,25–0,38, $p=0,001$). Однако подгрупповой анализ указывает на разный профиль токсичности, преобладание гематологической токсичности у трифлуридина/типипирацила и негематологической – у регорафениба [40].

Заключение

Регорафениб – препарат с большим количеством точек приложения, блокирующий пролиферацию, неоангиогенез и оказывающий иммуномодулирующее действие через микроокружение опухоли. В клинических исследованиях III фазы и в исследованиях в реальной практике регорафениб доказал свою эффективность при мКРР в случае прогрессии или непереносимой токсичности на фоне стандартной химиотерапии и таргетной терапии. Продолжается поиск предикторов и факторов отбора пациентов, которые получают максимальную пользу от препарата. Однако уже сейчас можно говорить о влиянии ECOG-статуса: терапию стоит проводить большим в удовлетворительном общем состоянии (ECOG 1–2). Современные клинические рекомендации позволяют индивидуально подходить к стартовой дозе. При наличии факторов, указывающих на возможное развитие токсичности, следует начать с дозы 120 или 80 мг/сут. Профилактика и своевременная коррекция НЯ позволяют обеспечить длительность терапии и добиться максимального эффекта. Регорафениб – одна из опций терапии рефрактерного КРР, которая не ограничивает возможности последующего лечения, в том числе возобновление уже проведенных режимов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Arai H, Battaglin F, Wang J, et al. Molecular insight of regorafenib treatment for colorectal cancer. *Cancer Treat Rev*. 2019;81:101912. DOI:10.1016/j.ctrv.2019.101912
- Wilhelm SM, Dumas J, Adnane L, et al. Regorafenib (BAY 73-4506): a new oral multikinase inhibitor of angiogenic, stromal and oncogenic receptor tyrosine kinases with potent preclinical antitumor activity. *Int J Cancer*. 2011;129(1):245–55. DOI:10.1002/ijc.25864
- Ellis LM, Hicklin DJ. Pathways mediating resistance to vascular endothelial growth factor-targeted therapy. *Clin Cancer Res*. 2008;14(20):6371–5. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-07-5287
- Shah YM, van den Brink GR. c-Kit as a Novel Potential Therapeutic Target in Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2015;149(3):534–7. DOI:10.1053/j.gastro.2015.07.027
- Le Rolle AF, Klempner SJ, Garrett CR, et al. Identification and characterization of RET fusions in advanced colorectal cancer. *Oncotarget*. 2015;6(30):28929–37. DOI:10.18632/oncotarget.4325
- Rahma OE, Hodi FS. The Intersection between Tumor Angiogenesis and Immune Suppression. *Clin Cancer Res*. 2019;25(18):5449–57. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-18-1543
- Hoff S, Grünewald S, Röse L, et al. 1198P Immunomodulation by regorafenib alone and in combination with anti PD1 antibody on murine models of colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2017;28(Suppl. 5). DOI:10.1093/annonc/mdx376.060
- Fukuoka S, Hara H, Takahashi N, et al. Regorafenib Plus Nivolumab in Patients With Advanced Gastric or Colorectal Cancer: An Open-Label, Dose-Escalation, and Dose-Expansion Phase Ib Trial (REGONIVO, EPOC1603). *J Clin Oncol*. 2020;38(18):2053–61. DOI:10.1200/JCO.19.03296
- 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. DOI:10.1016/S0140-6736(12)61900-X
- 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. DOI:10.1016/S1470-2045(15)10156-7

11. Van Cutsem E, Martinelli E, Cascinu S, et al. Regorafenib for Patients with Metastatic Colorectal Cancer Who Progressed After Standard Therapy: Results of the Large, Single-Arm, Open-Label Phase IIIb CONSIGN Study. *Oncologist*. 2019;24(2):185-92. DOI:10.1634/theoncologist.2018-0072
12. 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. DOI:10.1186/s12885-016-2440-9
13. Ducreux M, Petersen LN, Öhler L, et al. Safety and effectiveness of regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer in routine clinical practice in the prospective, observational CORRELATE study. *Eur J Cancer*. 2019;123:146-54. DOI:10.1016/j.ejca.2019.09.015
14. Schulz H, Janssen J, Strauss UP, et al. Clinical efficacy and safety of regorafenib (REG) in the treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC) in daily practice in Germany: Final results of the prospective multicenter non-interventional RECORA study. *J Clin Oncol*. 2018;36(Suppl. 4):748. DOI:10.1200/JCO.2018.36.4_suppl.748
15. Komatsu Y, Muro K, Yamaguchi K, et al. Safety and efficacy of regorafenib post-marketing surveillance (PMS) in Japanese patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) [abstract no. 721]. *J Clin Oncol*. 2017;35(Suppl. 4). DOI:10.1200/JCO.2017.35.4_suppl.721
16. Moriwaki T, Fukuoka S, Taniguchi H, et al. Propensity Score Analysis of Regorafenib Versus Trifluridine/Tipiracil in Patients with Metastatic Colorectal Cancer Refractory to Standard Chemotherapy (REGOTAS): A Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum Multicenter Observational Study. *Oncologist*. 2018;23(1):7-15. DOI:10.1634/theoncologist.2017-0275
17. Van Cutsem E, Ciardiello F, Seitz J-F, et al. LBA-05 Results from the large, open-label phase 3b CONSIGN study of regorafenib in patients with previously treated metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2015;26(Suppl. 4):iv118. DOI:10.1093/annonc/mdv262.05
18. Tougeron D, Desseigne F, Etienne PL, et al. REBECCA: a large cohort study of regorafenib (REG) in the real-life setting in patients (pts) previously treated for metastatic colorectal cancer (mCRC). *Ann Oncol*. 2014;25(4):iv167-209. DOI:10.1093/annonc/mdu333
19. Bokemeyer C, Schulz H, Janssen J, et al. P-304 RECORA – A national non-interventional study to assess efficacy and safety of regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) after failure of standard therapy. *Ann Oncol*. 2015;26(Suppl. 4):iv89-90. DOI:10.1093/annonc/mdv233.301
20. Komatsu Y, Muro K, Yamaguchi K, et al. Safety and efficacy of regorafenib in Japanese patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) in clinical practice: Interim result from postmarketing surveillance (PMS). *J Clin Oncol*. 2016;34(Suppl. 4):680. DOI:10.1200/jco.2016.34.4_suppl.680
21. 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. DOI:10.1016/S1470-2045(19)30272-4
22. Kudo T, Kato T, Kagawa Y, et al. Phase II dose titration study of regorafenib for patients with unresectable metastatic colorectal cancer that progressed after standard chemotherapy. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2018;36(Suppl. 4):821. DOI:10.1200/JCO.2018.36.4_suppl.821
23. Suzuki T, Sukawa Y, Imamura CK, et al. A phase II study of regorafenib with a lower starting dose in patients with metastatic colorectal cancer: exposure-toxicity analysis of unbound regorafenib and its active metabolites (RESET Trial). *Clin Colorectal Cancer*. 2020;19:13-21.e3. DOI:10.1016/j.clcc.2019.10.004
24. Argiles G, Mulet Margalef N, Valladares-Ayerbes M, et al. Results of REARRANGE trial: A randomized phase 2 study comparing different dosing approaches for regorafenib (REG) during the first cycle of treatment in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC). *Ann Oncol*. 2019;30(Suppl. 4):iv135. DOI:10.1093/annonc/mdz154.025
25. Taberero 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. DOI:10.1016/S1470-2045(15)00138-2
26. 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(Suppl. 4). DOI:10.1200/jco.2016.34.4_suppl.672
27. Lambrechts D, Koechert K, Schulz A, et al. PD-003 Analysis of single-nucleotide polymorphisms (SNPs) in the phase 3 CORRECT trial of regorafenib vs placebo in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC). *Ann Oncol*. 2016;27(Suppl. 2):ii102-ii. DOI:10.1093/annonc/mdw200.03
28. Kochert K, Beckmann G, Teufel M. Exploratory analysis of baseline microsatellite instability (MSI) status in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with regorafenib (REG) or placebo in the phase 3 CORRECT trial [abstract no. 534P]. *Ann Oncol*. 2017;28(Suppl. 5):180-1. DOI:10.1093/annonc/mdx393
29. Scartozzi M, Giampieri R, Maccaroni E, et al. Pre-treatment lactate dehydrogenase levels as predictor of efficacy of first-line bevacizumab-based therapy in metastatic colorectal cancer patients. *Br J Cancer*. 2012;106(5):799-804. DOI:10.1038/bjc.2012.17
30. Komori A, Taniguchi H, Hamauchi S, et al. Serum CA19-9 Response Is an Early Predictive Marker of Efficacy of Regorafenib in Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *Oncology*. 2017;93:329-35. DOI:10.1159/000479280
31. Suenaga M, Schirripa M, Cao S, et al. Role of genetic polymorphisms in CCL5/CCR5 axis to predict efficacy of regorafenib in patients with refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2017;35:596. DOI:10.1200/JCO.2017.35.4_suppl.596
32. Ricotta 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*. 2017;1(6):e000111. DOI:10.1136/esmoopen-2016-000111
33. Vanwynsberghe H, Verbeke X, Coolen J, et al. Predictive Value of Early Tumor Shrinkage and Density Reduction of Lung Metastases in Patients With Metastatic Colorectal Cancer Treated With Regorafenib. *Clin Colorectal Cancer*. 2017;16(4):377-80. DOI:10.1016/j.clcc.2017.03.017
34. Yoshino T, Komatsu Y, Yamada Y, et al. Randomized phase III trial of regorafenib in metastatic colorectal cancer: analysis of the CORRECT Japanese and non-Japanese subpopulations. *Invest New Drugs*. 2015;33(3):740-50. DOI:10.1007/s10637-014-0154-x
35. Garcia-Carbonero R, Van Cutsem E, Ciardiello F, et al. Subgroup analysis of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with regorafenib (REG) in the phase 3b CONSIGN trial who had progression-free survival (PFS) >4 months (m). *Ann Oncol*. 2016;27(Suppl. 6):506. DOI:10.1093/annonc/mdw370.54
36. Fernández-Montes A, Grávalos C, Pericay C, et al. Current Options for Third line and Beyond Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. Spanish TTD Group Expert Opinion. *Clin Colorectal Cancer*. 2020;19(3):165-77. DOI:10.1016/j.clcc.2020.04.003
37. 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
38. Bekaii-Saab T, Kim R, Kim TW, et al. Third- or Later-line Therapy for Metastatic Colorectal Cancer: Reviewing Best Practice. *Clin Colorectal Cancer*. 2019;18(1):e117-29. DOI:10.1016/j.clcc.2018.11.002
39. Vitale P, Zanaletti N, Famiglietti V, et al. Retrospective Study of Regorafenib Versus TAS-102 Efficacy and Safety in Chemorefractory Metastatic Colorectal Cancer (mCRC) Patients: A Multi-institution Real Life Clinical Data. *Ann Oncol*. 2019;30(Suppl. 4):iv91. DOI:10.1016/j.clcc.2021.06.002
40. Abrahao ABK, Ko YJ, Berry S, et al. A comparison of regorafenib and TAS-102 for metastatic colorectal cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Clin Colorectal Cancer*. 2018;17:113-20. DOI:10.1016/j.clcc.2017.10.016

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.08.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 08.10.2021



OMNIDOCTOR.RU

Мелкоклеточный рак внелегочной локализации. Обзор литературы

Н.Ф. Орел[✉], И.В. Поддубная

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

Аннотация

В обзоре рассматриваются особенности редких опухолей – мелкоклеточных раков внелегочной локализации (МРВЛ). Обсуждаются возможные подходы к лечению этой неблагоприятной группы опухолей. МРВЛ может встречаться во всех органах. По клиническому течению и морфологии этот рак схож с мелкоклеточным раком (МР) легкого. Относится к группе низкодифференцированных нейроэндокринных опухолей с высоким индексом пролиферативной активности. В литературе имеется небольшое число публикаций, посвященных МРВЛ. В основном это описания различных клинических случаев с комментариями. Наиболее часто МРВЛ встречается в женских половых органах, желудочно-кишечном тракте, генитоуринарный МР, МР в области головы/шеи. Описаны случаи МР и в других органах. Для лечения МРВЛ обычно используются рекомендации, разработанные для МР легкого, и уже появились отдельные публикации по использованию иммунотерапии при МРВЛ. Анализ доступной литературы позволяет сделать вывод о том, что МРВЛ представляет большую проблему, требующую более глубокого изучения и принятия консенсусных рекомендаций по ведению данных больных.

Ключевые слова: мелкоклеточный рак, внелегочная локализация, мультидисциплинарное лечение

Для цитирования: Орел Н.Ф., Поддубная И.В. Мелкоклеточный рак внелегочной локализации. Обзор литературы. Современная Онкология. 2021; 23 (3): 442–446. DOI: 10.26442/18151434.2021.3.200993

REVIEW

Extrapulmonary small cell carcinoma. Literature review

Nadezhda F. Orel[✉], Irina V. Poddubnaya

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

The review shows the features of rare tumors – extrapulmonary small cell carcinomas (EPSCC). The possible approaches for the treatment of this unfavorable group of tumors are discussed. EPSCC can occur in every organ. The clinical course and morphology of EPSCC are similar to small lung cell carcinoma (SCLC). EPSCC belongs to the group of low-grade neuroendocrine tumors with high proliferative activity. There are a small number of publications in the literature concerning EPSCC. Basically, these publications concerning the various clinical cases with comments. Most often, EPSCC occurs in the female genital tract, gastrointestinal tract, genitourinary SCC and known cases of SCC of the head and neck. The cases concerning SCC in other organs are also described. For the treatment of EPSCC are usually applied guidelines developed for SCLC, and several publications on the use of immunotherapy in the treatment of EPSCC have already appeared. The analysis of the available literature let us suggest EPSCC is a big problem that requires a more in-depth study and consensus guidelines adoption for the management of these patients.

Keywords: small cell carcinoma, extrapulmonary localization, multidisciplinary treatment

For citation: Orel NF, Poddubnaya IV. Extrapulmonary small cell carcinoma. Literature review. Journal of Modern Oncology. 2021; 23 (3): 442–446. DOI: 10.26442/18151434.2021.3.200993

Мелкоклеточный рак внелегочной локализации (МРВЛ) является редким заболеванием, может встречаться во всех органах. По клиническому течению, морфологии схож с мелкоклеточным раком легкого (МРЛ). Мелкоклеточный рак (МР) является низкодифференцированной нейроэндокринной опухолью (НЭО) с высоким индексом пролиферативной активности Ki67 50–100%. МР состоит из небольших мономорфных клеток с узкой плохой различной цитоплазмой с мелкогранулированным хроматином в ядрах, ядрышки не визуализируются [1].

В литературе имеется небольшое число публикаций, посвященных МРВЛ. В основном это описания различных клинических случаев с комментариями.

МРВЛ составляет 2–4% всех МР [2]. Впервые МР тимуса без вовлечения легких описан в 1930 г. Duguid и Kennedy, после этого появились сообщения о возможности возникновения МР во всех анатомических областях. Для лечения МРВЛ обычно используются рекомендации, разработанные для МРЛ. Наиболее часто МР встречаются в женских половых органах (особенно шейка матки), желудочно-кишечном тракте – ЖКТ (особенно пищевод), генитоуринарный МР (особенно мочевого пузыря и простата), в области головы и шеи. Описываются МР и других органов.

Большинство больных МР старше 50 лет. Исключение – рак шейки матки, который чаще встречается у молодых. У мужчин – чаще МР пищевода, мочевого пузыря, голо-

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Орел Надежда Федоровна – д-р мед. наук, проф. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: orel.nad@yandex.ru

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

[✉]Nadezhda F. Orel – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: orel.nad@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

вы и шеи, у женщин более часто выявляется рак желчно-пузыря.

В 2007 г. I. Cicin и соавт. [3] опубликовали ретроспективное исследование по сравнению экстрапульмонального МР с МРЛ. Оценены 65 больных, получавших лечение в 1999–2006 гг. (11 больных МРВЛ, 54 больных МРЛ). Выживаемость без прогрессирования (ВБП) для всех больных МРВЛ составила 7 мес. Также 7 мес оказалась ВБП у больных распространенным МРЛ. Общая выживаемость (ОВ) для всех больных МРВЛ составила 32 и 28 мес – при распространенных МРВЛ. При МРЛ ВБП – 5 мес и ОВ – 10 мес. При распространенном процессе ВБП – 3 мес и ОВ – 5 мес. ОВ оказалась лучше при МРВЛ по сравнению с МРЛ. Это относится также к больным с распространенным процессом. Метастазы в головной мозг чаще отмечены при МРЛ. Среди больных МРВЛ 45% составили пациенты с МР ЖКТ (1 – прямая кишка, 2 – желчных пузырей, 2 – поджелудочные железы). Среди других больных первичные опухоли локализовались в мочевом пузыре (3 больных), в шейке матки (1 больная), без выявленного первичного очага – 2 больных. Лечение проводилось по аналогии с МРЛ: химиотерапия (ХТ) 1-й линии режимом ЕР/С. Двум больным с локализованным процессом (прямая кишка и мочевой пузырь) выполнены радикальная операция с адьювантной ХТ и лучевая терапия (ЛТ). Во 2-й линии лечения использовался топотекан. Авторы делают вывод, что МРВЛ в различных органах отличаются по клинической картине и прогнозу. Необходим сбор информации на более крупных группах больных для выявления особенностей течения заболевания и, возможно, разработки новых подходов к лечению этих больных. Отмечено более благоприятное течение по сравнению с МРЛ. При выявлении МР в различных органах необходимо исключить МРЛ. Характер метастазирования МРВЛ несколько отличается от МРЛ. Характерно поражение регионарных лимфоузлов, печени, мягких тканей, костей. Метастазы в головном мозге редко (13–17% против 30–40% при МРЛ).

В классификации нейроэндокринных гинекологических опухолей (Всемирная организация здравоохранения, 2014) в типах опухолей указаны мелкоклеточные карциномы (МК): яичники – МК легочного типа, шейки матки – МК недифференцированная карцинома, вагина – МК недифференцированная карцинома, вульва – МК недифференцированная карцинома бартолиновых желез, маточная труба – МК недифференцированная карцинома, тело матки – МК недифференцированная карцинома.

МР чаще всего встречается среди НЭО шейки матки и составляет 0,5–6% всех злокачественных опухолей шейки матки. По гистологической структуре, агрессивности течения, прогнозу МР похож на МРЛ [4, 5].

Клинические проявления МР шейки матки похожи на другие подтипы рака шейки матки. При постановке морфологического диагноза рекомендуется выполнять иммуногистохимическое исследование. Пятилетняя выживаемость при МР шейки матки – 36% (при распространенной стадии – 14%). Часто при постановке диагноза выявляются метастазы в лимфоузлах, чаще бывают рецидивы.

В работе J. Chan и соавт. [6] проведен мультивариантный анализ прогностических факторов при МР шейки матки. Плохими прогностическими факторами, влияющими на выживаемость, названы курение и распространенная стадия заболевания.

Радикальная гистерэктомия эффективна только у больных с ранними стадиями заболевания. Длительное время до прогрессирования отмечено у больных с маленькой опухолью, подходящих для операции и с отрицательными послеоперационными краями. Роль первичной или послеоперационной химиолучевой терапии неясна.

В большом ретроспективном анализе, проведенном в одной клинике, сравнились морфологические и клинические данные 32 больных МР шейки матки и 65 больных плоскоклеточным раком шейки матки [7]. Всем больным на ранних стадиях (I–IIA) выполнена радикальная гистерэктомия. Послеоперационная адьювантная ХТ или ЛТ чаще

использовалась при МР. Результаты лечения не отличались между ранними и распространенными стадиями. Полученные результаты по низкой выживаемости при ранних стадиях при использовании оперативного и адьювантного лечения говорят о необходимости дальнейшей разработки данного вопроса. Авторы считают, что основной прогностический фактор – лимфоваскулярная инвазия и вовлечение параметральной клетчатки, а не размер опухоли. Хирургическое лечение, вероятно, должно проводиться не всем больным. Остальные должны получать химиолучевую терапию. Необходимо продолжить изучение прогностических факторов при ранних стадиях МР [8].

Многие авторы указывают на то, что при распространенных стадиях заболевания или рецидивах по аналогии с МРЛ должна использоваться ХТ ЕР (этопозид + цисплатин/карбоплатин) в комбинации с ЛТ по показаниям. Трехлетняя выживаемость при I–II стадии – 80%, а при III–IV стадии – 38%. Местный рецидив – у 13% больных, у 28% – отдаленные метастазы в легких, костях. Обсуждается возможность использования альтернативного режима [5, 7, 9–11].

Хорошо известно, что при МРЛ используется профилактическое облучение головного мозга (ПОМ), учитывая частоту метастазирования. При МР шейки матки ПОМ при ранних стадиях не используется. Такой вывод сделан при анализе результатов о низком проценте метастазирования в головной мозг, представленных P. Hoskins и соавт. [9].

МР яичников представлен двумя подтипами: гиперкальциемический и легочный. Эти подтипы имеют морфологические и клинические различия. Легочный тип отмечен у более пожилых больных (25–85 лет), гиперкальциемии нет, 45% билатеральное поражение, гистологические особенности, виментина нет, анеуплоидия у 63% больных. Гиперкальциемический тип: более молодой возраст (14 мес – 44 года), гиперкальциемия у 2 из 3 больных, 1% – билатеральное поражение, гистологические особенности, наличие виментина в 50%, диплоидия у всех больных [5].

МР яичников – агрессивное заболевание. Морфологически похож на МРЛ. В лечении используются стандартные хирургические вмешательства с последующей адьювантной ХТ, как при МРЛ. При гиперкальциемическом типе часто выявляются гиперкальциемия, гипонатриемия и задержка жидкости. В этом случае может использоваться симптоматическая терапия: регидратация 0,9% NaCl, терапия бисфосфонатами, солевой диурез.

Большинство пациентов умирают в первые 1–2 года.

В настоящее время не существует единых рекомендаций по лечению МР яичников. Некоторые авторы считают, что при легочном типе МР яичников радикальное хирургическое вмешательство не приводит к улучшению результатов [12]. Автор считает, что стоит оперировать только I стадию заболевания. Более распространенные стадии оперировать нецелесообразно [13, 14]. Рекомендуется использование адьювантной ХТ. При гиперкальциемическом типе – этопозид, цисплатин/карбоплатин, винкалкалоиды обладают большей эффективностью [12]. Для легочного типа, по одним данным, эффективны этопозид и антрациклины, по другим данным – иринотекан + цисплатин [14]. Дискутируются вопросы о месте ЛТ.

МР влагалища является редкой опухолью. В литературном обзоре Т.Ш. Тагиловой и соавт. [15] указано, что до января 2016 г. имеется описание всего 30 случаев нейроэндокринного рака влагалища [15]. У некоторых больных может отмечаться выработка биологически активных аминов, включая серотонин, альдостерон, адреноректорикотропный гормон. В некоторых случаях эндокринные симптомы могут развиваться при рецидивах заболевания. Проводится лечение, аналогичное МР шейки матки, с использованием хирургии только при ранних стадиях. Учитывая неблагоприятный прогноз, данные литературы рекомендуют использовать комплексное лечение с обязательной ЛТ. Шансы на излечение имеют только больные с I стадией заболевания.

По МР матки есть небольшое число публикаций (около 60 случаев) [5]. Опухоль может иметь смешанное с другими гистологическими типами строение. Может сопровождаться развитием паранеопластических синдромов: ретинопатия, мембранозный гломерулонефрит. Пятилетняя выживаемость при I стадии – 79%, при II стадии – 33%. Проводилось лечение: операция с последующей ЛТ или ХТ и при необходимости – гормонотерапия.

Описаны единичные случаи МР рака вульвы, в основном карциномы Меркеля. Течение заболевания агрессивное. После хирургического лечения проводятся адьювантная ХТ и ЛТ.

МР ЖКТ составляет 0,1–1% всех раков ЖКТ [2]. Метастазы в печени в момент установления диагноза имеют 70–80% больных МР ЖКТ [16–18]. Смешанная гистология часто отмечается в МР ЖКТ. Имеются также публикации по НЭО с высокой Grade, где МР составляет 58–89% [17–19].

МР желудка составляет 0,1–1% всех злокачественных опухолей желудка, 15–20% всех НЭО желудка и 0,1% МРВЛ [20]. Хирургическое лечение рекомендуется использовать при локально-региональных, нематастатических стадиях с обязательной адьювантной ХТ [21–24]. Обычно используются комбинации на базе цисплатина, режим цисплатин + иринотекан является альтернативным в 1-й линии лечения [23–27]. Эти же режимы могут применяться в неоадьювантной терапии. Показана выживаемость 48,5 мес при лечении: операция + ХТ и 19 мес при только хирургическом лечении [28]. Рекомендации для 2-й линии не разработаны.

МР пищевода – редкое заболевание с плохим прогнозом, как все МР. По данным регистра SEER, МР составил 0,6% всех раков пищевода [29]. Факторами плохого прогноза названы возраст, женский пол, черная раса и стадия. Хирургия и предоперационная терапия связаны с улучшением выживаемости. МР пищевода является чувствительной к ХТ опухолью, поэтому используются режимы, как при МРЛ [30]. Больные МР пищевода с метастазами в головном мозге представлены в немногочисленных исследованиях. ЛТ дает положительный эффект, однако ОВ остается небольшой [31].

МР толстой и прямой кишки – редкие агрессивные опухоли с ранним метастазированием и плохим прогнозом, как все МР, составляют менее 1% всех колоректальных раков [32]. Стандартным лечением являются ХТ и лучевое лечение. При ранних стадиях – оперативное лечение с последующей ХТ. Выживаемость – 10–12 мес [16]. Имеется описание случая МР анального канала [33].

Публикаций по МР тонкой кишки крайне мало. Обычно эти локализации объединяются в гастроэнтеропанкреатические опухоли. Подходы к лечению МР кишечника такие же, как при МРЛ.

МР поджелудочной железы составляет 2% всех раков поджелудочной железы. Является прогностически неблагоприятным заболеванием. Несмотря на активное лечение, выживаемость составляет месяцы [34]. Иногда заболевание может сопровождаться развитием паранеопластических синдромов, в том числе таких редких, как гиперкалиемия и гипонатриемия [35]. Многие авторы считают, что больных низкодифференцированным нейроэндокринным раком оперировать не следует, так как в момент диагностики уже имеются метастазы [36]. Если больной оперируется, то обязательна адьювантная ХТ. Как и при других МРВЛ, наиболее часто используются комбинации препаратов платины с этопозидом, иногда иринотеканом [37]. Во 2-й и последующих линиях могут использоваться (в зависимости от локализации первичной опухоли) FOLFIRINOX, FOLFOX, топотекан и амрубицин [37, 38].

Хорошо известно, что иммунотерапия входит в рекомендации по лечению МРЛ: 1-я линия – карбоплатин + этопозид + атезолизумаб; 2-я линия – ниволумаб или пембролизумаб. Исследователи, занимающиеся МРВЛ, тоже обратили внимание на иммунотерапию. Имеются единичные публикации случаев успешного лечения иммунопрепаратами МРВЛ: ниволумаб (шейка матки, поджелудочная

железы) [34, 39]; ипилимумаб + ниволумаб (поджелудочная железа у ВИЧ-пациента) [40]; пембролизумаб (простата) [41].

МР билиарного тракта относится к редким подтипам опухолей желчных путей (менее 5%) [42] и менее 0,5% опухолей желчного пузыря. Около 90% больных с опухолью желчного пузыря оперируются, однако это не влияет на увеличение выживаемости. Лучшая выживаемость отмечена при использовании соответствующей ХТ (13 мес против 4 мес) [43, 44].

МР молочной железы является очень редким заболеванием. В литературе имеется описание отдельных случаев. Опухоль положительна по рецепторам эстрогенов и прогестерона в 35–50% случаев. Нет сообщений по экспрессии HER2 [45–47]. При локализованном процессе больным обычно проводится хирургическое лечение с последующей адьювантной ХТ. Есть публикации по эффективности у этих больных на карбоплатине с иринотеканом, но прогрессирование на Таксотере с доксифлуредином. Прогрессирование удалось остановить комбинацией карбоплатин + этопозид [46]. МР молочной железы такой же агрессивный, как МРЛ. Рекомендуется придерживаться рекомендаций по МРЛ. При локализованных случаях может использоваться ЛТ в дополнение к операции и ХТ [48].

МР области головы и шеи (как и НЭО) делятся на опухоли носоглоточной локализации и опухоли носоглотки и синусов. МР гортани бывает нейроэндокринного и ненейроэндокринного типа, также может быть комбинированным с мелкоклеточным компонентом [49].

МР гортани – редкая опухоль, менее 0,5% всех раков гортани. Агрессивная опухоль с большой летальностью. Выживаемость: 2 года – 16%, 5 лет – 5% [50]. Наилучший эффект достигается от химиолучевой терапии.

МР синозального тракта – крайне редкие опухоли (0,3% всех опухолей этой локализации). Используется мультиmodalная терапия [51]. Отношение к ПОМ у разных исследователей неоднозначное.

НЭО почки, мочевого пузыря и яичка мало изучены, так как встречаются крайне редко.

МР мочевого пузыря составляет 0,5% всех раков мочевого пузыря. В 50% МР сочетается с другими морфологическими типами (смешанные опухоли) [52]. Стандартного лечения нет, учитывая редкость опухоли. Опубликовано несколько ретроспективных исследований из разных стран, где на достаточном для редких опухолей числе больных анализировалось проведенное лечение [53–56]. Авторы считают, что лечение должно быть мультидисциплинарным с использованием ХТ, оперативного лечения, может использоваться облучение.

Описаны единичные случаи МР почки. МР почки – крайне редкое заболевание [57]. По данным ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», МР – 11,1% из НЭО почки, НЭО 0,07% всех опухолей почки [58]. Прогноз неблагоприятный. Лечение – эмпирическое по аналогии с МРЛ.

МР яичка – обычно ранняя диагностика, так как наружная локализация. В основном НЭО яичка – это G1, редко G2. МР яичка составляет около 0,2% всех опухолей яичка. Встречаются смешанные опухоли. Представлен случай успешного лечения комбинацией цисплатин + этопозид + блеомицин [59]. Эта комбинация обсуждается для лечения МР яичка, так как она используется при герминогенных опухолях яичка.

Предстательная железа – достаточно частая локализация МР у мужчин, составляет 2% всех раков предстательной железы и около 10% – МРВЛ [60]. МР может сочетаться с аденокарциномой. Простат-специфический антиген обычно остается низким в отличие от аденокарциномы. До начала лечения необходимо установить, является ли МР первичным заболеванием или это очаговая нейроэндокринная дифференцировка при кастрационно-резистентном раке предстательной железы. Истинный МР лечится по рекомендациям МРЛ. При смешанном с аденокарциномой варианте может использоваться андрогенная депривация [61–63].

Описаны также МРВЛ с локализацией в лимфоузлах. В литературе имеется менее 15 сообщений о таком варианте МРВЛ [64]. Авторы отмечают, что прогноз лучше, чем при МРЛ.

Анализ доступной литературы позволяет сделать вывод о том, что МРВЛ представляет большую проблему, требующую более глубокого изучения и принятия консенсусных рекомендаций по ведению этих больных. Если мы получаем больного МРВЛ, то надо провести тщательное обследование и подтвердить, что первичная опухоль не в легком. МР имеют некоторые особенности в зависимости от лока-

лизации первичной опухоли. Большинство исследователей в лечении этих больных ориентируются на рекомендации по лечению МРЛ и уже появились отдельные публикации по использованию иммунотерапии при МРВЛ. Накопленные знания являются ориентирами для создания программ по лечению этой категории больных с прогностически неблагоприятным МРВЛ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Gurevich LE. Obshchaya kharakteristika neyroendokrinnnykh opukholey zheludchno-kishechnogo trakta i gepatopankreaticheskoy sistemy. V kn.: Neiroendokrinnnye opukholi. Obshchie printsiipy diagnostiki i lecheniya. Pod red. V.A. Gorbunovoy. M.: GEOTAR-MEDIA, 2021; c. 69-124 [Gurevich LE. Obshchaya kharakteristika neiroendokrinnnykh opukholei zheludchno-kishechnogo trakta i gepatopankreaticheskoy sistemy. V kn.: Neiroendokrinnnye opukholi. Obshchie printsiipy diagnostiki i lecheniya. Ed. VA Gorbunova. Moscow, GEOTAR-MEDIA, 2021; p. 69-124 (in Russian)].
- Shahid RK, Haider K, Sami A, et al. Extra-pulmonary small cell cancer: diagnosis, treatment and prognosis. In: General Methods and Overviews. Lung Carcinoma and Prostate Carcinoma. Kean University, Union, USA, 2008; p. 207-17.
- Cicin I, Karagol H, Uzunoglu S, et al. Extra-pulmonary small cell carcinoma compared with small cell lung carcinoma. A retrospective single center study. *Cancer*. 2007;110(5):1068-76.
- Tagibova T.Sh., Nikogosyan S.O., Kuznetsov V.V., et al. Kliniko-morfologicheskie aspekty neyroendokrinnnykh opukholey sheiki matki (obzor literatury). *Onkoginekologiya*. 2013;3:24-9 [Tagibova TSh, Nikogosian SO, Kuznetsov VV, et al. Kliniko-morfologicheskie aspekty neyroendokrinnnykh opukholei sheiki matki (obzor literatury). *Onkoginekologiya*. 2013;3:24-9 (in Russian)].
- Хохлова С.В. Нейроэндокринные опухоли гинекологического тракта. В кн.: Нейроэндокринные опухоли. Общие принципы диагностики и лечения. Под ред. В.А. Горбуновой. М.: GEOTAR-MEDIA, 2021; с. 539-54 [Khokhlova SV. Neuroendokrinnnye opukholi ginekologicheskogo trakta. V kn.: Neuroendokrinnnye opukholi. Obshchie printsiipy diagnostiki i lecheniia. Ed. VA Gorbunova. Moscow: GEOTAR-MEDIA, 2021; p. 539-54 (in Russian)].
- Chan JK, Loizz V, Burger RA, et al. Prognostic factors in neuroendocrine small cell cervical carcinoma. *Cancer*. 2003;97(3):568-74.
- Lee JM, Lee KB, Nam JH, et al. Prognostic factors in FIGO stage IB-IIA small cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix treated surgically: results of multi-center retrospective Korean study. *Ann Oncol*. 2008;19:321-6.
- Weed JJC, Graff AT, Shoup B, et al. Indifferentiated (neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix). *J Am Coll Surg*. 2003;197:44-51.
- Hoskins PJ, Swenerton KD, Pike JA, et al. Small-cell carcinoma of the cervix: fourteen years of experience at a single institution using a combined-modality regimen of involved-field irradiation and platinum-based combination chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2003;21:3495-501.
- Zivanovica D, Leitao MM, Parkb KJ, et al. Small cell neuroendocrine small cell carcinoma of the cervix: Analysis of outcome, recurrence pattern and the impact of platinum-based combination chemotherapy. *Gynecol Oncol*. 2009;112(3):590-3.
- Lee JM, Lee KB, Nam JH, et al. Unfavorable prognosis of small cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix: a retrospective matched case-control study. *Int J Gynecol Cancer*. 2010;20:411-6.
- Münstedt K, Estel R, Dreyer T, et al. Small cell ovarian carcinomas characterization of two rare tumor entities. *Geburtsh Frauenheilk*. 2013;73:698-704.
- Strosberg JR, Coppola D, Klimstra OD, et al. The NANETS consensus guidelines for the diagnosis and management of poorly differentiated (high-grade) extra-pulmonary neuroendocrine carcinomas. *Pancreas*. 2010;39:799-800.
- Ашрафян Л.А., Паньшин Г.А., Бычков Ю.М., и др. Мелкоклеточный рак яичников (гиперкальциемический тип). Клинический случай. *Рос. онкол. журн*. 2016;21(45):198-200 [Ashrafyan LA, Pan'shin GA, Vyckhov luM, et al. Melkokletolchnyi rak iaichnikov (giperkal'tsiemicheskii tip). Klinicheskii sluchai. *Ros. onkol. zhurn*. 2016;21(45):198-200 (in Russian)].
- Тагибова Т.Ш., Никогосян С.О., Кузнецов В.В., и др. Мелкоклеточный рак влагалища (обзор литературы и клинические наблюдения). *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2017;2:75-84 [Tagibova TSh, Nikogosian SO, Kuznetsov VV, et al. Melkokletolchnyi rak vaginalishcha (obzor literatury i klinicheskii nabludeniia). *Opukholi zhenskoi reproduktivnoi sistemy*. 2017;2:75-84 (in Russian)].
- Saif MW. Small cell carcinoma of colon arising in a carcinoid tumor. *Anticancer Res*. 2013;33(4):1713-5.
- Bernic PE, Kimstra DS, Shia J, et al. Neuroendocrine carcinomas of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum*. 2004;47(2):163-9.
- Smith JD, Reidy DL, Goldman KA, et al. A retrospective review of 126 high-grade neuroendocrine carcinomas of the colon and rectum. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(9):2956-62.
- Conte B, George B, Overman M, et al. All high-grade neuroendocrine colorectal carcinomas: A retrospective study of 100 patients. *Clin Colorectal Cancer*. 2015;15(2):17.
- Bakogeorgos M, Kalkanis D, Katsaounis P, et al. Small cell carcinoma of the stomach: a report of two cases and review of the literature. *Mol Clin Oncol*. 2018;9(1).
- Стилиди И.С., Бохан В.Ю., Малихова О.А., и др. Нейроэндокринные новообразования желудка: современные аспекты диагностики и лечения. В кн.: Нейроэндокринные опухоли. Общие принципы диагностики и лечения. Под ред. В.А. Горбуновой. М.: GEOTAR-MEDIA, 2021; с. 314-32 [Stilidi IS, Bokhyan VYu, Malikhova OA, et al. Neuroendokrinnnye novoobrazovaniia zheludka: sovremennye aspekty diagnostiki i lecheniia. V kn.: Neuroendokrinnnye opukholi. Obshchie printsiipy diagnostiki i lecheniia. Ed. VA Gorbunova. Moscow: GEOTAR-MEDIA, 2021; p. 314-32 (in Russian)].
- Wu Q, Qiang WG, Wang F, et al. Management of primary gastric small cell carcinoma in China. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8:1589-97.
- Sorbye H, Strosberg J, Baudin E, et al. Gastroenteropancreatic high-grade neuroendocrine carcinoma. *Cancer*. 2014;120:2814-23.
- Yamaguchi N, Machida N, Mortizane C, et al. Multicenter retrospective analysis of systemic chemotherapy for advanced neuroendocrine carcinoma of the digestive system. *Cancer*. 2014;105:1176-81.
- Orita TN, Kato K, Takarau D, et al. Neuroendocrine tumors of the stomach: chemotherapy with cisplatin plus irinotecan is effective for gastric poorly-differentiated neuroendocrine carcinoma. *Gastric Cancer*. 2011;14:161-5.
- Zhang P, Li J, Zhang X, et al. Etoposide and cisplatin versus irinotecan and cisplatin as the first-line therapy for patients with advanced, poorly differentiated gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinoma: A randomized phase 2 study. *Cancer*. 2020;112(6):2086-92.
- Nacano K, Takahichi S, Yuasa T, et al. Feasibility and efficacy of combined cisplatin and irinotecan for poorly differentiated neuroendocrine carcinoma. *Jpn J Clin Oncol*. 2012;42(8):697-703.
- Huang S, Zhou Y, Zhao X, et al. Primary small cell carcinoma of the stomach. An experience of two decades (1990-2011) in a Chinese cancer institute. *J Surg Oncol*. 2012;106:994-8.
- Kukar M, Groman A, Mathotra U, et al. Small cell carcinoma of the esophagus. A SEER database analysis. *Ann Surg Oncol*. 2013;20:4239-44.
- Кузнецов В.В. Мелкоклеточный рак пищевода (клинико-морфологическое исследование). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2002 [Kuznetsov VV. Melkokletolchnyi rak pishchevoda (kliniko-morfologicheskoe issledovanie). Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 2002 (in Russian)].
- Feng W, Harada H, Zange P, et al. Metastatic brain tumors from small-cell esophageal cancer: Clinical characteristics and outcome. *J Cancer Res Ther*. 2014;10(3):256-8.
- Brenner B, Tang LH, Shia J, et al. Small-cell carcinomas of the gastrointestinal tract: clinicopathological features and treatment approach. *Semin Oncol*. 2007;34(1):43-50.
- Барсуков Ю.А., Ким Д.Р., Гуторов С.Л., и др. Редкое наблюдение и тактика лечения нейроэндокринного рака анального канала. *Онкол. проктология*. 2012;1 [Barsukov luA, Kim DR, Gutorov SL, et al. Redkoe nabludenie i taktika lecheniia neiroendokrinnogo raka anal'nogo kanala. *Onkol. proktologiya*. 2012;1 (in Russian)].

34. Ugwu JK, Nwyanwu C, Shelke AR. Dramatic response of a metastatic small-cell carcinoma of the pancreas to a trial of immunotherapy with nivolumab: A case report. *Case Rep Oncol*. 2017;10:720-5.
35. Caesar J, Jordan M, Kumar P, Gray C. Primary small-cell carcinoma of the pancreas presenting with likely paraneoplastic features. *ACG Case Rep J*. 2016;3:190-2.
36. Патютко Ю.М., Подлужный Д.В. Хирургическое лечение нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы, печени и желчного пузыря. В кн.: Нейроэндокринные опухоли. Общие принципы диагностики и лечения. Под ред. В.А. Горбуновой. М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2021; с. 333-52 [Patyutko YuM, Podluzhny DV. Khirurgicheskoe lechenie neuroendokrinnnykh opukholei podzheludochnoi zhelezy, pečeni i zhelchnogo puzyria. V kn.: Neuroendokrinnye opukholi. Obshchie printsipy diagnostiki i lecheniia. Ed. VA Gorbunova. Moscow: GEOTAR-MEDIA, 2021; p. 333-52 (in Russian)].
37. Iwasa S, Morizane C, Okusaka T, et al. Cisplatin and etoposide as first-line chemotherapy for poorly differentiated neuroendocrine carcinoma of the hepatobiliary tract and pancreas. *Jpn J Clin Oncol*. 2010;40(4):313-8.
38. Sugiyama K, Shiraishi K, Sato M, et al. Salvage chemotherapy by FOLFIRI regimen for poorly differentiated gastrointestinal neuroendocrine carcinoma. *J Gastrointest Cancer*. 2020.
39. Paraghamian SE, Longoria TC, Escander RN. Metastatic small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix treated with the PD-1 inhibitor, nivolumab: A case of report. *Gynecol Oncol Res Pract*. 2017;4:3.
40. Husnain M, Park W, Ramos J, et al. Complete response to ipilimumab and nivolumab therapy in a patient with extensive extrapulmonary high-grade small cell carcinoma of the pancreas and HIV infection. *J Immunother Cancer*. 2018;6:66(1).
41. Salhub M, Donaghy M, Walsh W. Pembrolizumab for platinum-refractory small cell carcinoma of the prostate: case report. *Hematol Med Oncol*. 2018;3.
42. Бредер В.В., Базин И.С., Косырев В.Ю. Практические рекомендации по лечению билиарного рака. *Злокачественные опухоли*. 2020;10(3):469-85 [Bredner VV, Bazin IS, Kosyrev VYu. Prakticheskie rekomendatsii po lecheniiu biliarnogo raka. *Zlokachestvennye opukholi*. 2020;10(3):469-85 (in Russian)].
43. Fujii H, Aotaki T, Horiaeki T, et al. Small cell carcinoma of the gallbladder: a case of report and review of 53 cases in the literature. *Hepatogastroenterology*. 2001;48:1588-93.
44. Matsuo S, Shiuozaki T, Yamaguchi S, et al. Small cell carcinoma of the gallbladder: a report of case. *Surg Today*. 2000;30:89-93.
45. Воротников И.К., Чхиквадзе Н.В., Родионова М.В., и др. Нейроэндокринные опухоли молочной железы. Клиника, диагностика, лечение. В кн.: Нейроэндокринные опухоли. Общие принципы диагностики и лечения. Под ред. В.А. Горбуновой. М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2021; с. 529-37 [Vorotnikov IK, Chkhikvadze NV, Rodionova MV, et al. Neuroendokrinnye opukholi molochnoi zhelezy. Klinika, diagnostika, lechenie. V kn.: Neuroendokrinnye opukholi. Obshchie printsipy diagnostiki i lecheniia. Ed. VA Gorbunova. Moscow: GEOTAR-MEDIA, 2021; p. 529-37 (in Russian)].
46. Hojo T, Kinoshit T, Shien T, et al. Primary small cell carcinoma of the breast. *Breast Cancer*. 2009;16(1):68-71.
47. Latif N, Rosa M, Sanu'an L, et al. An unusual case of primary small cell neuroendocrine carcinoma of the breast. *Breast J*. 2010;16:647-51.
48. Murata T, Fujii M, Akahane K, et al. Multidisciplinary management of small cell carcinoma of the breast: a case report. *Nagoya J Med Sci*. 2014;76(1-2):173-80.
49. Маркович А.А. Нейроэндокринные опухоли области головы и шеи. В кн.: Нейроэндокринные опухоли. Общие принципы диагностики и лечения. Под ред. В.А. Горбуновой. М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2021; с. 519-28 [Markovich AA. Neuroendokrinnye opukholi oblasti golovy i shei. V kn.: Neuroendokrinnye opukholi. Obshchie printsipy diagnostiki i lecheniia. Ed. VA Gorbunova. Moscow: GEOTAR-MEDIA, 2021; p. 519-28 (in Russian)].
50. Singh H, Chauhan A. Primary small cell carcinoma of the larynx: report of a rare tumor. *Case Rep Oncol Med*. 2011;2011:978676.
51. Thar YY, Patel P, Huang T, et al. An extremely rare case of advanced metastatic small cell neuroendocrine carcinoma of sinonasal tract. *Case Rep Oncol Med*. 2016;2016:1496916.
52. Аббасова Д.В., Поликарпова С.Б., Козлов Н.А., и др. Нейроэндокринные опухоли мочевыводительной системы: обзор литературы. *Онкоурология*. 2019;2(15):126-33 [Abbasova DV, Polikarpova SB, Kozlov NA, et al. Neuroendokrinnye opukholi mochevyvoditel'noi sistemy: obzor literatury. *Onkourologiia*. 2019;2(15):126-33 (in Russian)].
53. Цеденова К.О., Комаров М.И., Понахов А.Д., и др. Мелкоклеточный рак мочевого пузыря: обзор литературы. *Онкоурология*. 2018;4(14):103-7 [Tsedenova KO, Komarov MI, Ponakhov AD, et al. Melkokletochnyi rak mochevogo puzyria: obzor literatury. *Onkourologiia*. 2018;4(14):103-7 (in Russian)].
54. Fücher-Valuck BW, Rao YJ, Henke LE, et al. Treatment patterns and survival outcomes for patients with small cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol Focus*. 2018;4(6):900-6.
55. Posquier D, Barney B, Sunder S, et al. Small cell carcinoma of the urinary bladder: a retrospective multicenter rare cancer network study of 107 patients. *Int J Radiant Oncol Biol Phys*. 2015;92(45):904-10.
56. Bex A, Nieuwenkulzen JA, Karst M, et al. Small cell carcinoma of the bladder: a single-center prospective study of 25 cases treated in analogy to small cell lung cancer. *Urology*. 2005;65(2):295-9.
57. La Rosa S, Bernasconi B, Micello D, et al. Primary small cell neuroendocrine carcinoma of the kidney: morphological, immunohistochemical, ultrastructural and cytogenetic study of case and review of the literature. *Endocr Pathol*. 2009;20(1):24-34.
58. Аббасова Д.В., Поликарпова С.Б., Маркович А.А., и др. Нейроэндокринные новообразования почки. *Мед. алфавит*. 2020;8:47-51 [Abbasova DV, Polikarpova SB, Markovich AA, et al. Neuroendokrinnye novoobrazovaniia pochki. *Med. alfavit*. 2020;8:47-51 (in Russian)].
59. Türkmen E, Erdogan B, Kodaz H, et al. A small cell carcinoma in the testis associated with testicular teratoma. *Balkan Med J*. 2014;31(2):191-2.
60. Galanis E, Frytak S, Lloid R, et al. Extrapulmonary small cell carcinoma. *Cancer*. 1997;79(9):1729-36.
61. Иванов А.М., Скворцов И.Я., Делекторская В.В., и др. Мелкоклеточный рак предстательной железы случай из клинической практики. *Онкоурология*. 2019;15(1):131-6 [Ivanov AM, Skvortsov IYa, Delektorskaiia VV, et al. Melkokletochnyi rak predstatel'noi zhelezy sluchai iz klinicheskoi praktiki. *Onkourologiia*. 2019;15(1):131-6 (in Russian)].
62. Аббасова Д.В., Поликарпова С.Б., Козлов Н.А., и др. Нейроэндокринный рак предстательной железы (обзор литературы). *Клин. онкология*. 2019;3:58-60 [Abbasova DV, Polikarpova SB, Kozlov NA, et al. Neuroendokrinnyi rak predstatel'noi zhelezy (obzor literatury). *Klin. onkologiia*. 2019;3:58-60 (in Russian)].
63. Гуторов С.Л., Филоненко Д.А., Чичиков Е.И. Редкие нейроэндокринные раки: почки, яичка и предстательной железы. В кн.: Нейроэндокринные опухоли. Общие принципы диагностики и лечения. Под ред. В.А. Горбуновой. М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2021; с. 574-84 [Gutorov SL, Filonenko DA, Chichikov EI. Redkie neuroendokrinnnye raki: pochki, iaichka i predstatel'noi zhelezy. V kn.: Neuroendokrinnye opukholi. Obshchie printsipy diagnostiki i lecheniia. Ed. VA Gorbunova. Moscow: GEOTAR-MEDIA, 2021; p. 574-84 (in Russian)].
64. Sehgal IS, Kaur H, Dhooria S, et al. Extrapulmonary small cell carcinoma of lymph node: pooled analysis of all reported cases. *World J Clin Oncol*. 2016;7(3):308-20.



Статья поступила в редакцию / The article received: 21.06.2021
Статья принята к печати / The article approved for publication: 08.10.2021

Современные возможности терапии первичных кожных Т-клеточных лимфом: первые результаты применения брентуксимаб ведотина в Российской Федерации

Л.Г. Горенкова^{✉1}, И.Э. Белоусова², С.К. Кравченко¹, А.М. Ковригина¹, Ю.В. Сидорова¹, Н.В. Рыжикова¹, Е.Е. Лепик³, Т.В. Шнейдер⁴

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

²ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия;

³Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБВОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

⁴ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница №1», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Обоснование. Первичные Т-клеточные лимфомы кожи представляют собой редкую гетерогенную группу лимфопролиферативных заболеваний с преимущественным поражением кожи и подкожно-жировой клетчатки. Половину этих случаев составляет грибовидный микоз (ГМ), около 25% – CD30-позитивные лимфопролиферативные заболевания кожи (CD30+ ЛПЗ): первичная кожная анапластическая крупноклеточная лимфома (пк-АККЛ) и лимфоматоидный папулез (ЛиП). При инициирующем лечении больных с ГМ и синдромом Сезари (СС), которое осуществляется на территории РФ, около 30% больных оказываются резистентными к различным лечебным воздействиям, особенно на поздних стадиях. Проблемами лечения CD30+ ЛПЗ являются внекожная диссеминация при пак-АККЛ, неуклонно рецидивирующее течение ЛиП без светлых промежутков. Данные особенности терапии кожных лимфом диктуют необходимость поиска новых возможностей лечения. Брентуксимаб ведотин, согласно результатам международного рандомизированного исследования ALCANZA, показал высокую эффективность в лечении Т-клеточных лимфопролиферативных заболеваний кожи.

Цель. Оценить эффективность применения брентуксимаб ведотина у пациентов с кожными Т-клеточными лимфомами в группе неблагоприятного прогноза, получивших как минимум одну линию системной терапии.

Материалы и методы. В исследование включен 21 пациент: 16 мужчин и 5 женщин. У 8 пациентов верифицирован диагноз ГМ, у 5 – СС, у 6 – кожные CD30+ ЛПЗ (5 – пак-АККЛ, 1 – ЛиП), у 2 – первичная кожная периферическая Т-клеточная лимфома, неспецифицированная. Диагноз Т-клеточной лимфомы кожи был верифицирован на основании анамнеза заболевания, характера кожных поражений, гистологического, иммуногистохимического, в ряде случаев – молекулярно-генетического исследования (определение перестройки гена Т-клеточного рецептора) биоптата кожи.

Результаты. У 12 из 13 больных ГМ/СС диагностированы поздние стадии заболевания. Внекожное поражение диагностировано в 57% случаев. Медиана линий предшествующей терапии составила 3 (от 1 до 8 видов лечения). Общий ответ на лечение достигнут в 91% случаев (у 19 из 21 больного), из них в 53% случаев получена полная ремиссия заболевания, в 31% – очень хорошая частичная ремиссия и в 16% – частичная ремиссия. У 2 пациентов отмечено прогрессирование заболевания (после 1 и 4-го цикла). Части пациентов в частичной ремиссии в результате терапии брентуксимаб ведотином проводилась дополнительная терапия (лучевая терапия, препараты интерферона α, курсы системной терапии), что позволило получить более глубокий противоопухолевый ответ. У 2 из 19 ответивших на лечение пациентов диагностирован ранний рецидив. Переносимость лечения была приемлемой, а токсичность не превышала уже известную, описанную в более ранних исследованиях. Таким образом, у 89% больных сохраняется стойкий общий противоопухолевый ответ (медиана наблюдения 10 мес).

Заключение. В группе пациентов с поздними стадиями заболевания, неэффективностью к нескольким линиям терапии применение таргетной терапии брентуксимаб ведотином позволило достичь высоких результатов лечения.

Ключевые слова: первичные Т-клеточные лимфомы кожи, таргетная терапия, брентуксимаб ведотин

Для цитирования: Горенкова Л.Г., Белоусова И.Э., Кравченко С.К., Ковригина А.М., Сидорова Ю.В., Рыжикова Н.В., Лепик Е.Е., Шнейдер Т.В. Современные возможности терапии первичных кожных Т-клеточных лимфом: первые результаты применения брентуксимаб ведотина в Российской Федерации. Современная Онкология. 2021; 23 (3): 447–452.

DOI: 10.26442/18151434.2021.3.201204

Информация об авторах / Information about the authors

✉Горенкова Лилия Гамилевна – канд. мед. наук, науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ гематологии». E-mail: l.aitova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3967-9183

✉Liliya G. Gorenkova – Cand. Sci. (Med.), Hematology Research Center. E-mail: l.aitova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3967-9183

Белоусова Ирина Эдуардовна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. кожных и венерических болезней ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». ORCID: 0000-0002-4374-4435

Irena E. Belousova – D. Sci. (Med.), Prof., Kirov Military Medical Academy. ORCID: 0000-0002-4374-4435

Кравченко Сергей Кириллович – канд. мед. наук, зав. отд.-нием интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов ФГБУ «НМИЦ гематологии». ORCID: 0000-0002-2822-0844

Sergei K. Kravchenko – Cand. Sci. (Med.), Hematology Research Center. ORCID: 0000-0002-2822-0844

Ковригина Алла Михайловна – д-р биол. наук, проф., зав. патологоанатомическим отд.-нием ФГБУ «НМИЦ гематологии». ORCID: 0000-0002-1082-8659

Alla M. Kovrigina – D. Sci. (Biol.), Prof., Hematology Research Center. ORCID: 0000-0002-1082-8659

Сидорова Юлия Владимировна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ гематологии». ORCID: 0000-0003-1936-0084

Yulia V. Sidorova – Cand. Sci. (Med.), Hematology Research Center. ORCID: 0000-0003-1936-0084

Рыжикова Наталья Валерьевна – науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ гематологии». ORCID: 0000-0003-2424-9524

Nataliya V. Ryzhikova – Res. Officer, Hematology Research Center. ORCID: 0000-0003-2424-9524

Modern possibilities of therapy for primary cutaneous T-cell lymphomas: the first results of the use of brentuximab vedotin in the Russian Federation

Liliya G. Gorenkova^{✉1}, Irena E. Belousova², Sergei K. Kravchenko¹, Alla M. Kovrigina¹, Yulia V. Sidorova¹, Nataliya V. Ryzhikova¹, Elena E. Lepik³, Tatiana V. Shneyder⁴

¹Hematology Research Center, Moscow, Russia;

²Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

³Gorbacheva Pediatric Oncology, Hematology and Transplantology Research Institute of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

⁴Regional Clinical Hospital №1, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Background. Primary cutaneous T-cell lymphomas are rare heterogeneous group of lymphoproliferative diseases characterized by primarily involving skin and subcutaneous adipose tissue. Half of these cases are mycosis fungoides (MF), for about 25% are cutaneous CD30+ lymphoproliferative diseases (CD30+ LPD): primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma (pcALCL) and lymphomatoid papulosis (LyP). During the initiating treatment of patients with MF and Sézary syndrome (SS), carried out on the territory of the Russian Federation, for about 30% of patients are resistant to various therapeutic effects, especially in the later stages. The problem of the treatment of CD30+ LPD is extracutaneous dissemination in case of pcALCL, steadily relapsing course of LyP without symptom-free intervals. These characteristics of the therapy of cutaneous lymphomas demand for the need to search for new treatment options. Brentuximab vedotin, according to the results of the international randomized ALCANZA trial, has shown high efficiency in the treatment of cutaneous T-cell lymphoproliferative diseases.

Aim. To evaluate the efficacy of brentuximab vedotin application in patients with cutaneous T-cell lymphomas in adverse risk group received at least one line of systemic therapy.

Materials and methods. The study included 21 patients: 16 men and 5 women. The diagnosis of MF was verified in 8 patients, SS – in 5 patients, cutaneous CD30+ LPD – in 6 patients (5 patients – pcALCL, 1 patient – LyP) and a primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma, unspecified in 2 patients. The diagnosis of cutaneous T-cell lymphoma was verified on the basis of the anamnesis of the disease, on the character of cutaneous lesions, on histological, immunohistochemical and in some cases on molecular genetic testing of the biopsied sample of the skin (the assessment of T-cell receptor gene rearrangement).

Results. The late stages of the disease were diagnosed in 12 of 13 patients with MF/SS. Extracutaneous lesions were diagnosed in 57% of cases. The median of prior lines therapy was 3 (1–8 variants of treatment). The overall response to the treatment was achieved in 91% of cases (in 19 of 21 patients): the complete remission was obtained in 53% of cases, very good partial remission – in 31% of cases and partial remission – in 16% of cases. The progression of the disease was determined in 2 patients (after the first and fourth cycles). Some patients with partial remission as a result of therapy using brentuximab vedotin had the additional therapy (radiation therapy, interferon α , the cycles of systemic therapy) and these acts gave an option of achieving deeper antitumor response. The early relapse was diagnosed in 2 of 19 patients who had responded to the treatment. The treatment tolerability was acceptable, and the toxicity did not exceed the already known one described in earlier studies. Thus, the stable overall antitumor response had been persisting in 89% of patients (the median of the observation was 10 months).

Conclusion. The use of targeted therapy with brentuximab vedotin gave an option of achieving high treatment results in group of patients with advanced stages of the disease and inefficiency of several lines of therapy.

Keywords: primary T-cell lymphomas of the skin, targeted therapy, brentuximab vedotin

For citation: Gorenkova LG, Belousova IE, Kravchenko SK, Kovrigina AM, Sidorova YuV, Ryzhikova NV, Lepik EE, Shneyder TV. Modern possibilities of therapy for primary cutaneous T-cell lymphomas: the first results of the use of brentuximab vedotin in the Russian Federation. *Journal of Modern Oncology*. 2021; 23 (3): 447–452. DOI: 10.26442/18151434.2021.3.201204

Введение

Первичные Т-клеточные лимфомы кожи представляют собой гетерогенную группу лимфопролиферативных заболеваний с преимущественным поражением кожи и подкожно-жировой клетчатки. Они занимают 2-е место среди всех экстра nodальных лимфом с частотой встречаемости в среднем около 10,2 на 1 млн населения в год [1]. Половину этих случаев составляет грибовидный микоз (ГМ), который относится к самым распространенным кожным лимфомам.

К остальным вариантам лимфом кожи относят CD30+-лимфопролиферативные заболевания кожи (CD30+ЛПЗ), первичную кожную периферическую Т-клеточную лимфому, синдром Сезари (СС) и др.

ГМ представляет собой первичную эпидермотропную Т-клеточную лимфому кожи, характеризующуюся пролиферацией в коже лимфоидных клеток малого и среднего размера с церебриформными ядрами (клеток Сезари–Лютцнера). Болезнь характеризуется прогрессирующим течением: посте-

Информация об авторах / Information about the authors

Лепик Елена Евгеньевна – врач-гематолог отделения клинической трансфузиологии НИИ ДОГИТ им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «ПСПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». ORCID: 0000-0002-9613-5772

Шнейдер Татьяна Владимировна – врач-гематолог, зав. отделением онкогематологии №1, ГБУЗ ЛОКБ №1, врач высшей категории, гл. внештатный гематолог Ленинградской области. ORCID: 0000-0002-7417-4025

Elena E. Lepik – hematologist, Gorbacheva Pediatric Oncology, Hematology and Transplantology Research Institute of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. ORCID: 0000-0002-9613-5772

Tatiana V. Shneyder – hematologist, Regional Clinical Hospital №1. ORCID: 0000-0002-7417-4025

пенной сменой пятнистой, бляшечной и опухолевой стадий, часто с последующей внекожной генерализацией процесса. Диагноз устанавливают на основании клинико-анамнестических данных, гистологического и иммуногистохимического исследования и наличия клональности по генам γ - или β -цепи Т-клеточного рецептора в биоптате кожи [2].

К первичным кожным CD30+-лимфомам относятся два заболевания – лимфоматоидный папулез (ЛиП) и первичная кожная CD30+ анапластическая крупноклеточная лимфома (пк-АККЛ). ЛиП характеризуется хроническим рецидивирующим течением с тенденцией к саморегрессии кожных элементов, представленных папулами или узлами с различной локализацией и вариабельным количеством. ЛиП в 20% случаев ассоциируется с развитием других лимфопрлиферативных заболеваний (ГМ, кожная анапластическая лимфома, лимфогранулематоз) [3]. Однако лечение ЛиП не приводит к снижению риска развития вторичных опухолей [4]. пак-АККЛ характеризуется быстро развивающимися узлами, чаще крупными (больше 2 см) и солитарными, относительно благоприятным прогнозом с развитием спонтанной ремиссии в 20–40% случаев с последующим частым рецидивированием. Внекожное распространение происходит в 10% случаев, преимущественно в регионарные лимфатические узлы [2].

В соответствии с Российскими рекомендациями по лечению Т-клеточных лимфом кожи применение иммуноterapiи интерфероном (ИФН) $\alpha 2b$ у пациентов с ГМ/СС позволяет добиться эффекта у 40–60% больных, но лишь у 10% удается достичь полной ремиссии [5]. Схожие результаты получены при применении других иммунохимиотерапевтических препаратов: низких доз метотрексата, алемтузумаба, ретиноидов, гемцитабина, липосомального доксорубина, системных короткоимпульсных курсов химиотерапии [6–9]. В качестве альтернативного лечения, в том числе для улучшения клинических результатов и качества жизни больных, применяют лучевую терапию опухолевых узлов и облучение быстрыми электронами на распространенные высыпания. Комбинированные схемы, включающие последовательное применение курсов химиотерапии, тотальное облучение кожи и поддерживающую терапию ИФН и ретиноидами, с успехом применяются в мировой практике. Профессор M. Duvic и соавт. доказали эффективность режима: изотретиноин + ИФН- α или 6 курсов СVP для поздних стадий, с последующим тотальным облучением кожи и поддерживающей терапией ИФН- α и мустаргеном [10]. Тем не менее репрезентативность протокола низкая, учитывая отсутствие технических возможностей для проведения тотального облучения кожи быстрыми электронами в большинстве центров, в том числе и в России.

Среди препаратов 2-й линии, применяемых для лечения Т-клеточных лимфом кожи, гемцитабин является одним из немногих химиопрепаратов, эффективность которых доказана при ГМ. Примечателен тот факт, что он эффективен при опухолевой стадии и внекожной генерализации процесса. В мире проведено два больших исследования по применению гемцитабина при ГМ. P. Zinzani и соавт. провели лечение гемцитабином по схеме: 1200 мг/м² в 1, 8 и 15-й дни 28-дневного цикла, всего 6 циклов, 30 больным с резистентными формами ГМ/СС и получили 70% ремиссий, из которых 11% составили полные [11]. Применение гемцитабина у пациентов с поздними стадиями заболевания как 1-й вариант системной терапии позволило увеличить количество полных ремиссий до 22%, при этом не повлияв на уровень общего ответа (70%) [12]. В итальянское исследование вошли 80% пациентов на T3- и T4-стадиях заболевания. M. Duvic и соавт. проанализировали результаты монотерапии гемцитабином в дозе 1000 мг/м² в 1, 8 и 15-й дни 28-дневного цикла, всего 6 циклов, 31 пациента с ГМ. Больные представляли собой прогностически крайне неблагоприятную группу: 28 (90%) из 31 больного находились на поздних стадиях ГМ (IVB–IVC). Все пациенты были резистентны к нескольким линиям лечебного воздействия. Уровень общего ответа составил 68%, полных ответов – 8%. Из 13 больных 7 с опу-

холевой стадией; 8 из 11 больных с СС ответили на лечение [13]. Однако основным недостатком применения антиметаболита является токсичность, в том числе миелосупрессия, что ограничивает широкое использование гемцитабина в рутинной практике до достижения максимального эффекта [14].

Терапия ГМ/СС ориентирована, как правило, на стадию заболевания, пак-АККЛ/ЛиП – на количество и распространенность кожных высыпаний. Вариантами лечения являются хирургическое удаление, локальная лучевая терапия, применение малых доз химиотерапевтических агентов (метотрексат), узкополное ультрафиолетовое облучение спектра В, ПУВА-терапия, топические глюкокортикостероиды [15]. Не существует доказательств превосходства любых из этих методов терапии: частота ответа на ПУВА-терапию – 56%, метотрексат – 57–88% [16, 17].

Таким образом, при иницирующем лечении больных с ГМ/СС, осуществляемом на территории РФ, около 30% больных оказываются резистентными к различным лечебным воздействиям, особенно на поздних стадиях. Проблема же при лечении ЛиП/пк-АККЛ является внекожная диссеминация при пак-АККЛ, неуклонно рецидивирующее течение ЛиП без светлых промежутков. Данные особенности терапии кожных лимфом диктуют необходимость поиска новых возможностей лечения.

Цель исследования – оценить эффективность применения брентуксимаб ведотина у пациентов с кожными Т-клеточными лимфомами в группе неблагоприятного прогноза, получивших как минимум одну линию системной терапии.

Материалы и методы

В данное исследование включен 21 больной, состоящий под наблюдением и получающий специфическую терапию в нескольких медицинских учреждениях страны. Из них 16 мужчин (медиана возраста 52 года) и 5 женщин (медиана возраста 62 года). У 8 пациентов верифицирован диагноз ГМ, у 5 – СС, у 6 – кожные CD30+ЛПЗ кожи (5 – пак-АККЛ-негативная лимфома, 1 – ЛиП), у 2 – первичная кожная периферическая Т-клеточная лимфома, неспецифицированная. У 1 пациента установлен диагноз ЛиП, ассоциированный с ГМ и пак-АККЛ.

Диагноз Т-клеточной лимфомы кожи был верифицирован на основании анамнеза заболевания, характера кожных поражений, гистологического, иммуногистохимического, в ряде случаев – и молекулярно-генетического исследования (определение перестройки гена Т-клеточного рецептора) биоптата кожи. Во всех случаях проводились иммуногистохимическое исследование с CD30-антигеном и количественная оценка CD30-позитивных опухолевых клеток по отношению ко всем клеткам инфильтрата.

Стадирование ГМ и СС проводилось согласно рекомендациям Международного общества по лимфомам кожи и Европейской организации по изучению и лечению рака для ГМ и СС (ISLE-EORTC). Кроме стандартных обследований для детальной оценки внекожной генерализации процесса при необходимости выполнялась позитронно-эмиссионная/компьютерная томография.

Ответ на лечение определялся в соответствии с критериями, предложенными ISCL, EORTC и Американским консорциумом по кожным лимфомам (USCLC) [18].

1. Кожные покровы (Т):

- полная ремиссия: 100% исчезновение очагов кожного поражения;
- частичная ремиссия: 50–99% разрешение очагов (уменьшение объема) кожного поражения от исходного уровня, отсутствие появления новых узлов (Т3) у пациентов с T1-, T2- или T4-стадиями;
- стабилизация заболевания: от увеличения очагов (объема) кожного поражения <25% до разрешения очагов <50% исходного уровня, отсутствие появления новых узлов (Т3) у пациентов со стадиями T1, T2 или T4;
- прогрессирование заболевания: увеличение очагов (объема) кожного поражения более чем на 25% исход-

ного уровня, либо появление новых узлов (Т3) у пациентов с Т1-, Т2- или Т4-стадиями, либо отсутствие ответа – увеличение высыпаний от наименьшего уровня на 50% исходного у больных с достигнутой полной или частичной ремиссией;

- рецидив: появление кожных высыпаний у пациентов в полной ремиссии.

2. Лимфатические узлы (N):

- полная ремиссия: все лимфатические узлы $\leq 1,5$ см в наибольшем диаметре (длинная ось) или гистологически негативные, а также лимфоузлы N3 и $\leq 1,5$ см в наибольшем диаметре и > 1 см в наименьшем диаметре должны стать $\leq 1,0$ см в наименьшем диаметре или гистологически негативны;
- частичная ремиссия: суммарное снижение на 50% и более СПР (суммы произведений «максимальный продольный размер \times максимальный поперечный размер» каждого пораженного лимфоузла) и отсутствие новых лимфоузлов $> 1,5$ см в диаметре по длинной оси или > 1 см по короткой оси;
- стабилизация заболевания: отсутствие критериев полной и частичной ремиссии и прогрессирования заболевания;
- прогрессирование заболевания: увеличение СПР $\geq 50\%$ от исходных размеров, либо новый лимфоузел $> 1,5$ см в диаметре по длинной оси или > 1 см по короткой оси, либо отсутствие ответа: увеличение СПР более чем на 50% максимального эффекта у пациентов в частичной ремиссии;
- рецидив: появление новых гистологически доказанных N3-лимфоузлов $> 1,5$ см в наибольшем диаметре.

3. Висцеральные органы (M):

- полная ремиссия: отсутствие увеличения органа при физикальном осмотре и отсутствие патологических изменений при томографии (биопсия любых новых очагов, появившихся после лечения, для исключения лимфомы);
- частичная ремиссия: $< 50\%$ регрессии очагов в печени, селезенке или других изначально пораженных органах при возможности измерить объем поражения (СПР), отсутствие увеличения органа в размерах и вовлечения новых органов;
- стабилизация заболевания: отсутствие критериев полной и частичной ремиссии и прогрессирования заболевания;
- прогрессирование заболевания: увеличение органа в размере $> 50\%$, или поражение нового органа, или отсутствие ответа: увеличение СПР $> 50\%$ максимального эффекта у пациентов в частичной ремиссии;
- рецидив: вовлечение нового органа у пациентов с полной ремиссией.

4. Периферическая кровь (B):

- полная ремиссия: B0;
- частичная ремиссия: у больных со стадией заболевания B2 – снижение количественных параметров поражения крови $> 50\%$ исходного уровня;
- стабилизация заболевания: отсутствие критериев полной и частичной ремиссии и прогрессирования заболевания;
- прогрессирование заболевания: переход из стадии B0 в стадию B2 или повышение количества опухолевых клеток $> 50\%$ исходного уровня (5 тыс. клеток в 1 мкл);
- рецидив: повышение уровня опухолевых лимфоцитов в крови у пациентов с полной ремиссией выше стадии B1.

Более того, в данном исследовании был внедрен новый критерий ответа на терапию – **очень хорошая частичная ремиссия**, что означало:

- кожные покровы (T) – более 75% разрешение очагов или сокращение размеров кожного поражения от исходного уровня, отсутствие появления новых узлов (Т3) у пациентов с Т1-, Т2- или Т4-стадиями; *длительность ответа составляла 4 мес и более;*
- лимфатические узлы (N) – суммарное снижение на 75% и более и отсутствие новых лимфоузлов $> 1,5$ см в диаметре по длинной оси или > 1 см по короткой оси; *длительность ответа составляла 4 мес и более;*

- висцеральные органы (M) – около 75% регрессии очагов в печени, селезенке или других изначально пораженных органах при возможности измерить объем поражения (СПР), отсутствие увеличения органа в размерах и вовлечения новых органов; *длительность ответа составляла 4 мес и более;*
- периферическая кровь (B) – у больных со стадией заболевания B2 – снижение количественных параметров поражения крови $> 75\%$ исходного уровня; *длительность ответа составляла 4 мес и более.*

У пациентов, доступных для последующего наблюдения, оценивались наличие и уровень брентуксимаб-индуцированной нейропатии согласно предложенным критериям анализа периферической нейротоксичности [19, 20].

Проводился ретроспективный и проспективный анализ оценки ответа на лечение брентуксимаб ведотином у пациентов с различными нозологическими формами кожных Т-клеточных лимфом.

Результаты

В исследование включен 21 пациент. Среди больных с ГМ/СС большинство имели поздние стадии заболевания (IIB–IVB) – 10 из 13 пациентов, у 2 диагностирована трансформация ГМ в крупноклеточную лимфому, и только 1 больной имел IA стадию. Для лимфом кожи, отличных от ГМ/СС, в 75% случаев объем кожных поражений представлял собой стадии Т2–Т3 (множественные высыпания, ограниченные 1 или несколькими зонами). Внекожное поражение (вовлечение лимфатических узлов, внутренних органов, периферической крови) диагностировано в 57% случаев (у 12 из 21 пациента). У всех пациентов количество CD30+ клеток в инфильтрате было не менее 5% общего количества клеток инфильтрата.

Всем пациентам до начала таргетной терапии было выполнено несколько линий терапии, медиана линий предшествующей терапии – 3 (от 1 до 8 видов лечения). У 6 пациентов на момент написания статьи терапия продолжается.

Количество циклов терапии брентуксимаб ведотином составило от 1 до 18 (медиана – 7 введений).

Общий ответ на лечение достигнут в 91% (19 из 21) случаев, из них в 53% случаев получена полная ремиссия заболевания, в 31% – очень хорошая частичная ремиссия и в 16% – частичная ремиссия. У 2 пациентов отмечено прогрессирование заболевания (после 1 и 4-го цикла).

Нами была оценена скорость достижения противоопухолевого ответа и отмечено, что у пациентов с ГМ/СС, как правило, ответ достигался более медленно и постепенно, от цикла к циклу, в среднем не ранее чем после 4 циклов терапии.

У некоторых пациентов, достигших частичной ремиссии в результате терапии брентуксимаб ведотином, проводилась дополнительная, в том числе лучевая, терапия на остаточные очаги: тотальное облучение кожи быстрыми электронами, иммунотерапия препаратами ИФН- α , курсы системной терапии по программе ШОР, что позволило получить более глубокий противоопухолевый ответ.

У 2 из 19 ответивших на лечение пациентов диагностирован ранний рецидив, случившийся до 6 мес наблюдения после стоп-терапии.

Десять пациентов были доступны для оценки брентуксимаб-индуцированной периферической нейропатии, из них у 3 пациентов развилась клинически незначимая нейропатия (I стадии) и у 1 – клинически значимая нейропатия (III стадии), что потребовало снижения дозы препарата. У 3 пациентов были жалобы на слабость и усталость после введения препарата.

Таким образом, при медиане наблюдения 10 мес у 89% больных сохраняется стойкий общий противоопухолевый ответ.

Обсуждение

Безопасность и эффективность брентуксимаб ведотина (моноклональное анти-CD30 антитело, конъюгированное с монометилауристатином E) при кожных лимфомах были впервые оценены в 1-й фазе II исследования, включающего

пациентов с Лип/пк-АККЛ и ГМ/СС. Общий ответ составил 73%, из них – 35% полных ремиссий, причем в группе Лип/пк-АККЛ ответили на лечение 100% пациентов, в группе ГМ/СС – 54%, но медиана длительности ответа была выше в последней [21]. Вторая фаза II исследования была посвящена оценке эффективности брентуксимаб ведотина у пациентов с ГМ/СС с разными уровнями экспрессии CD30. Медиана экспрессии CD30 составила 13%, а 14 (44%) пациентов имели уровень экспрессии CD30 <10%. Общий ответ составил 70%, при этом медиана экспрессии CD30 была выше в когорте отреагировавших пациентов в сравнении с когортой больных, у которых не был получен положительный противоопухолевый ответ [22]. Стоит отметить, что схожие исследования в группе нодальных Т-клеточных лимфом показали, что чувствительность к брентуксимаб ведотину возникает при как минимум 1% опухолевых клеток с экспрессией антигена CD30.

Основываясь на столь позитивных результатах обеих фаз II исследования, был инициирован международный рандомизированный протокол лечения ALCANZA, посвященный сравнительной оценке двух ветвей лечения – брентуксимаб ведотином и препаратом по выбору врача (метотрексатом или бексаротеном). Было показано, что применение брентуксимаб ведотина имеет значимые преимущества перед метотрексатом/бексаротеном по частоте общего ответа, продолжительности (4 мес) и медиане бессобытийной выживаемости: 56,3 и 12,5%, 16,7 мес против 3,5 мес соответственно [23]. Самым частым и неприятным побочным эффектом являлось развитие периферической полинейропатии (67% пациентов), однако при снижении дозы после окончания лечения у 86% больных клинические симптомы регрессировали.

Исследования эффективности брентуксимаб ведотина в сочетании с другими химиопрепаратами, а также снижения нейротоксичности при кожных лимфомах продолжают развиваться (NCT02616965 BV + romidepsin, NCT03587844 BV в дозах 0,9–1,2 мг/кг).

В настоящем исследовании средний возраст пациентов с CD30+ЛПЗ составил 57 лет, все пациенты получали несколько линий терапии до начала лечения брентуксимаб ведотином (медиана – 3, от 1 до 8 линий терапии). Брентуксимаб ведотин вводился в стандартной дозе 1,8 мг/кг каждые 21 день. Продолжительность лечения варьировала от 1 до 18 циклов. Частота общего ответа на лечение (91%), полных, очень хороших частичных и частичных ремиссий (53, 31 и 16% соответственно) в проведенном нами исследовании была выше, чем в предыдущих [21, 22], что можно объяснить меньшим количеством предыдущих линий терапии, полученных нашими пациентами, и разнородностью нозологических форм лимфом, изучавшихся в исследовании (8 пациентов с ГМ, 5 – с СС, 5 – с пк-АККЛ, 1 – с Лип, 2 – с первичной кожной периферической Т-клеточной лимфомой, неспецифицированной). Кроме проведенных клинических испытаний данные литературы по лечению кожных лимфом брентуксимаб ведотином ограничиваются в основном описаниями единичных случаев и небольшими обзорами литературы. Так, Т. Енос и соавт. проанализировали результаты лечения брентуксимаб ведотином пациентов с крупноклеточной трансформацией ГМ и пк-АККЛ [24]. В исследование был включен 61 пациент с CD30+ крупноклеточной трансформацией ГМ и 7 пациентов с пк-АККЛ. Общий ответ на лечение был достигнут в 67,7% случаев, из них в 16,2% случаев получена полная ремиссия заболевания (100% – пк-АККЛ, 6,6% – ГМ). Медиана времени достижения ответа на терапию составила 5,3 и 9,3 нед для пк-АККЛ и ГМ соответственно. Средняя продолжительность ответа составила 7,6 мес для пк-АККЛ и 7,8 мес для ГМ. Периферическая нейропатия (57,2%) и усталость (35,6%) были наиболее часто наблюдаемыми побочными эффектами.

В нашей работе мы не смогли достоверно оценить наличие и частоту побочных эффектов терапии брентуксимаб ведотином у всех пациентов по нескольким причинам: во-первых, данные некоторых пациентов были доступны только из медицинской документации, которая велась на момент

кратковременных госпитализаций для введения препарата; во-вторых, несколько пациентов были потеряны для последующего наблюдения. Из 10 доступных для анализа пациентов у 4 наблюдались явления периферической нейропатии, у 3 – усталость и слабость после введения препарата.

В данном исследовании мы посчитали необходимым ввести новый критерий ответа на терапию – «очень хорошая частичная ремиссия». Достижение полной ремиссии со стороны кожи подразумевает 100% разрешение высыпаний. Нередко у пациентов после лечения объективно наблюдается разрешение всех высыпаний, оцениваемое визуально, но при опросе они не расценивают это как состояние полной ремиссии, так как у них сохраняются субъективные жалобы на сухость и дискомфорт в области кожных покровов, шелушение, очаги поствоспалительной гипер- или гипопигментации. Учитывая наличие гипо- и гиперпигментных вариантов ГМ, нередко практически невозможно отличить поствоспалительные пятна от активных гипо- или гиперпигментных очагов. В этих ситуациях использование термина «очень хорошая частичная ремиссия» мы считаем обоснованным.

Лечение брентуксимаб ведотином проводится по стандартному протоколу, применяемому для лечения нодальных (системных) лимфом (1,8 мг/кг, не менее 8 циклов на курс лечения); снижение дозы до 1,2 мг/кг, согласно официальным рекомендациям, возможно в случае появления серьезных побочных эффектов. Однако по мере накопления опыта и наблюдения за пациентами у нас сложилось впечатление о возможности применения меньших доз брентуксимаб ведотина и уменьшения количества циклов введения не только в случаях неприемлемой токсичности препарата, что подтверждается данными литературы. Кожные лимфомы значительно отличаются от системных биологическими характеристиками опухоли, курсом течения и прогнозом. Наблюдение за пациентами, получавшими более низкую дозу препарата с более длинными интервалами, показало, что сохраняется хороший ответ на лечение [25–27].

Известно, что частота периферической нейропатии при применении стандартных доз брентуксимаб ведотина наиболее высока при Лип (81%), при пк-АККЛ и ГМ (67%), чем при системной АККЛ (62%) или лимфоме Ходжкина (61%) [26]. Возможно, это объясняется наличием меньшего количества клеток-мишеней при кожных лимфомах, на которые нацелен препарат, что приводит к увеличению нецеленаправленной доставки или диффузии препарата к периферическим нервам. Таким образом, схемы с более низким или менее частым введением брентуксимаб ведотина могут быть более приемлемыми для кожных лимфом, так как позволяют снизить риск нейропатии.

Настоящее исследование показало, что брентуксимаб ведотин является эффективным и хорошо переносимым препаратом для лечения поздних стадий CD30+ЛПЗ кожи. Требуется дальнейших усилий решение вопросов изучения и разработки протокола лечения, специфичного именно для кожных лимфом. В частности, оптимизация стратегии для продолжения лечения или перехода к поддерживающей терапии после первоначального периода оценки лекарственно-го ответа будет возможна по мере увеличения количества наблюдений. Остаются открытыми вопросы о применении брентуксимаб ведотина в качестве 1-й линии терапии у пациентов с поздними стадиями заболевания и о возможности комбинированного применения брентуксимаб ведотина с химиопрепаратами, лучевой и наружной терапией.

Заключение

Применение брентуксимаб ведотина в неблагоприятной когорте предлеченных пациентов с кожными Т-клеточными лимфомами показало достаточно обнадеживающие результаты лечения с возможностью достижения большего процента общего ответа при приемлемой токсичности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Korgavkar K, Xiong M, Weinstock M. Changing incidence trends of cutaneous T-cell lymphoma. *JAMA Dermatol.* 2013;149(11):1295-9.
2. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфолипролиферативных заболеваний. Под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. М.: Буки Веди, 2016 [Rossiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniu limfoproliferativnykh zabolevaniy. Ed. IV Poddubnaya, VG Savchenko. Moscow: Buki-Vedi, 2016 (in Russian)].
3. Ralfkiaer E, Cerroni L, Sander CA, et al. Mycosis fungoides. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood.* 2016;127(20):2375-90. DOI:10.1182/blood-2016-01-643569
4. Criscione VD, Weinstock MA. Incidence of cutaneous T-cell lymphoma in the United States, 1973-2002. *Arch Dermatol.* 2007;143:854-9.
5. Olsen EA. Interferon in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatol Ther.* 2003;16(4):311-21. DOI:10.1111/j.1396-0296.2003.01643
6. Zackheim HS, Kashani-Sabet M, McMillan A. Low-dose methotrexate to treat mycosis fungoides: a retrospective study in 69 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49(5):873-8. DOI:10.1016/s0190-9622(03)01591-3
7. Wollina U, Dummer R, Brockmeyer NH, et al. Multicenter study of pegylated liposomal doxorubicin in therapy for cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49(1):35-49. DOI:10.1002/cncr.11593
8. Zhang C, Duvic M. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma with retinoids. *Dermatol Ther.* 2006;19(5):264-71. DOI:10.1111/j.1529-8019.2006.00083
9. Molin L, Thomsen K, Volden G, et al. Combination chemotherapy in the tumor stage of mycosis fungoides with cyclophosphamide, vincristine, vp-16, Adriamycin and prednisolone (COP, CHOP, CAVOP): a report from the Scandinavian mycosis fungoides study group. *Acta Derm Venereol.* 1980;60 (6):542-4.
10. Duvic M, Apisarnthanarax N, Cohen DS, et al. Analysis of long-term outcomes of combined modality therapy for cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49(1):35-49. DOI:10.1067/mjd.2003.449
11. Zinzani PL, Baliva G, Magagnoli M, et al. Gemcitabine treatment in pretreated cutaneous T-cell lymphoma: experience in 44 patients. *J Clin Oncol.* 2000;18(13):2603-6.
12. Marchi E, Alinari L, Tani M, et al. Gemcitabine as frontline treatment for cutaneous T-cell lymphoma: phase II study of 32 patients. *Cancer.* 2005;104(11):2437-41. DOI:10.1002/cncr.21449
13. Duvic M, Talpur R, Wen S, et al. Phase II evaluation of gemcitabine monotherapy for cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma.* 2006;7(1):51-8. DOI:10.3816/CLM.2006.n.039
14. Горенкова Л.Г., Пенская Е.А., Кравченко С.К., и др. Лечение резистентных форм грибовидного микоза и синдрома Сезари. *Клиническая онкогематология.* 2017;10(3):366-71 [Gorenkova LG, Penskaya EA, Kravchenko SK, et al. Treatment of Drug-Resistant Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome. *Clinical oncohematology.* 2017;10(3):366-71 (in Russian)]. DOI:10.21320/2500-2139-2017-10-3-366-371
15. Белоусова И.Э. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных с лимфомами кожи. М., 2015 [Belousova IE. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu bol'nykh s limfomami kozhi. Moscow, 2015 (in Russian)].
16. Wieser I, Oh CW, Talpur R, Duvic M. Lymphomatoid papulosis: treatment response and associated lymphomas in a study of 180 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(1):59-67.
17. Newland KM, McCormack CJ, Twigger R, et al. The efficacy of methotrexate for lymphomatoid papulosis. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72(6):1088-90.
18. Olsen E, Vonderheid E, Pimpineli N, et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: A proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood.* 2007;110:1713-22.
19. Cavaletti G, Frigeni B, Lanzani F, et al. The total neuropathy score as an assessment tool for grading the course of chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: comparison with the National Cancer Institute-Common Toxicity Scale. *J Peripher Nerv Syst.* 2007;12(3):210-15.
20. Cavaletti G, Cornblath DR, Merkies ISJ, et al. The chemotherapy-induced peripheral neuropathy outcome measures standardization study: from consensus to the first validity and reliability findings. *Ann Oncol.* 2013;24(2):454-62.
21. Duvic M, Tetzlaff MT, Gangar P, et al. Results of a phase II trial of brentuximab vedotin for CD30+ cutaneous T-cell lymphoma and lymphomatoid papulosis. *J Clin Oncol.* 2015;33(32):3759-65.
22. Kim YH, Tavaillae M, Sundram U, et al. Phase II investigator-initiated study of brentuximab vedotin in mycosis fungoides and Sezary syndrome with variable CD30 expression level: a multi-institution collaborative project. *J Clin Oncol.* 2015;33(32):3750-8.
23. Prince HM, Kim YH, Horwitz S, et al. Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. *Lancet.* 2017;390(10094):555-66. DOI:10.1016/S0140-6736(17)31266-7
24. Enos TH, Feigenbaum LS, Wickless HW. Brentuximab vedotin in CD30(+) primary cutaneous T-cell lymphomas: a review and analysis of existing data. *Int J Dermatol.* 2017;56(12):1400-5.
25. Stranzenbach R, Dippel E, Schlaak M, Stadler R. Brentuximab vedotin in CD30(+) cutaneous lymphoma: How do we treat, how shall we treat? A review of the literature. *Br J Dermatol.* 2017;177(6):1503-9. DOI:10.1111/bjd.15801
26. Lewis DJ, Kim YH, Duvic M. Alternate dosing regimens of brentuximab vedotin for CD30+ cutaneous T-cell lymphoma. *Br J Dermatol.* 2018;178(1):302-3. DOI:10.1111/bjd.15970
27. Geller S, Myskowski PL, Kim YH, et al. The optimal regimen of brentuximab vedotin for CD30+ cutaneous lymphoma: are we there yet? *Br J Dermatol.* 2018;178(2):571. DOI:10.1111/bjd.16052



OMNIDOCTOR.RU

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.08.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 08.10.2021

Страница Кокрейновской библиотеки

The Cochrane Library page

Современная
Онкология



<https://doi.org/10.26442/18151434.2021.3.201116>

Физическая активность для поддержания физического и психического здоровья, связанного с заболеванием, во время и после лечения нераспространенного колоректального рака (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 «Физическая активность для поддержания физического и психического здоровья, связанного с заболеванием, во время и после лечения нераспространенного колоректального рака». Оригинальная публикация: McGettigan M, Cardwell CR, Cantwell MM, Tully MA. Physical activity interventions for disease-related physical and mental health during and following treatment in people with non-advanced colorectal cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2020, Issue 5. Art. No.: CD012864. DOI: 10.1002/14651858.CD012864.pub2

Ключевые слова: беспокойство, новообразования толстой кишки, колоректальные новообразования, депрессия, упражнение, усталость, психическое здоровье, физическая подготовка, качество жизни, рандомизированные контролируемые исследования как тема, факторы времени

Physical activity interventions for disease-related physical and mental health during and following treatment in people with non-advanced colorectal 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: McGettigan M, Cardwell CR, Cantwell MM, Tully MA. Physical activity interventions for disease-related physical and mental health during and following treatment in people with non-advanced colorectal cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2020, Issue 5. Art. No.: CD012864. DOI: 10.1002/14651858.CD012864.pub2

Keywords: anxiety, colonic neoplasms, colorectal neoplasms, depression, exercise, fatigue, mental health, physical fitness, quality of life, randomized controlled trials as topic, time factors

Актуальность

Рак кишечника – третий по распространенности диагноз рака в мире. Диагноз и лечение рака кишечника могут негативно повлиять на физическое и психическое здоровье человека. Побочные эффекты включают в себя снижение уровня физической подготовки и повышенную усталость. Люди также подвержены риску рецидива (возвращения) рака после лечения, и это может вызвать страх и беспокойство. Исследования программ физической активности в группах людей с другими формами рака показали ее пользу для снижения побочных эффектов лечения. Учитывая, что у физических активных людей меньше шансов заболеть раком кишечника, физическая активность может быть полезной для тех, у кого диагностирован рак кишечника, однако результаты исследования пока не ясны.

Вопрос обзора

Этот обзор был проведен с целью выяснить, благотворно ли влияют программы физической активности на физическое и психическое здоровье людей, страдающих раком кишечника, и являются ли они безопасными.

Основные результаты

Мы нашли 16 исследований, в которых приняли участие 992 человека, наши данные актуальны на июнь 2019 г. Участники были случайным образом отобраны в программы физической активности или получали обычный уход (без программ физической активности). Мы не уверены,

улучшают ли программы физической активности физические функции, и мы не обнаружили какого-либо влияния программ физической активности по сравнению с обычным уходом на психическое здоровье, связанное с заболеванием. В 8 исследованиях, в которых рассматривали неблагоприятные события, серьезных неблагоприятных событий не происходило. Отмечалась непоследовательность в отчетности и измерении неблагоприятных событий. Мы не знаем, улучшает ли физическая активность выживание в любой момент времени, так как ни в одном из исследований этого не рассматривали. Включенные исследования позволяют предположить, что программы физической активности могут в краткосрочной перспективе повысить аэробную пригодность, связанное со здоровьем качество жизни (общее самочувствие) и уменьшить утомляемость. Мы не уверены в долгосрочном влиянии физической активности на физическую функцию, психическое здоровье, связанное с болезнью, неблагоприятные события, физическое состояние, утомляемость, массу тела, качество жизни, связанное со здоровьем (общее самочувствие) и уровнем физической активности, потому что ни в одном из исследований это не оценивали.

Качество доказательств

Мы оценили качество доказательств от очень низкого до среднего, в основном из-за небольшого числа исследований и малого числа участников, а также ограничений (недостатков) исследований.

Выводы

Выводы этого обзора следует интерпретировать с осторожностью в связи с небольшим числом включенных исследований и качеством доказательств. Этот обзор показывает необходимость проведения в будущем исследований высокого качества с более длительным последующим наблюдением для оценки влияния вмешательств по физической активности на физическое и психическое здоровье людей, страдающих раком кишечника, особенно в отношении безопасности и выживания.



OMNIDOCTOR.RU

Перевод: Онищук Алина Сергеевна.

Редактирование: Зиганшина Лилия Евгеньевна.

Координация проекта по переводу на русский язык: Cochrane Russia – Кокрейн Россия на базе Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (РМАНПО).

Источник: McGettigan M, Cardwell CR, Cantwell MM, Tully MA. Physical activity interventions for disease-related physical and mental health during and following treatment in people with non-advanced colorectal cancer.

Cochrane Database of Systematic Reviews 2020, Issue 5. Art. No.: CD012864.

DOI: 10.1002/14651858.CD012864.pub2

Ссылка: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012864.pub2/full/ru>

14651858.CD012864.pub2/full/ru

Опубликовано с разрешения правообладателя John Wiley & Sons, Ltd

CC BY-NC-SA 4.0

<https://doi.org/10.26442/18151434.2021.3.201117>

Физиотерапевтические вмешательства, кроме вмешательств в виде обычных физических упражнений, у детей и подростков до, во время и после лечения онкологических заболеваний (перевод на русский язык резюме на простом языке Кокрейнского систематического обзора)

Аннотация

Эта публикация является переводом на русский язык резюме на простом языке Кокрейнского систематического обзора «Физиотерапевтические вмешательства, кроме вмешательств в виде обычных физических упражнений, у детей и подростков до, во время и после лечения онкологических заболеваний». Оригинальная публикация: Ospina PA, McComb A, Pritchard-Wiart LE, Eisenstat DD, McNeely ML. Physical therapy interventions, other than general physical exercise interventions, in children and adolescents before, during and following treatment for cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews. 3 August 2021. DOI: 10.1002/14651858.CD012924.pub2

Ключевые слова: рак, ребенок, дети, физиотерапия, подростки

Physical therapy interventions, other than general physical exercise interventions, in children and adolescents before, during and following treatment for 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: Ospina PA, McComb A, Pritchard-Wiart LE, Eisenstat DD, McNeely ML. Physical therapy interventions, other than general physical exercise interventions, in children and adolescents before, during and following treatment for cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews. 3 August 2021. DOI: 10.1002/14651858.CD012924.pub2

Keywords: cancer, child, children, physiotherapy, adolescents

Вопрос обзора

Мы проанализировали данные о влиянии физиотерапевтических вмешательств, кроме обычных физических упражнений, на качество жизни детей и подростков с онкологическим диагнозом по сравнению с контрольной группой детей, получавших стандартный уход, без физиотерапевтических вмешательств или вмешательства сравнения. Мы также проанализировали возникновение вреда (случаи неблагоприятных эффектов) в результате физиотерапевтических вмешательств. Для целей этого обзора физиотерапевтические вмешательства, представляющие интерес, должны были быть направлены на облегчение симптомов или устранение побочных эффектов (симптомов и нарушений), связанных с лечением. Мы исключили исследования, в которых изучали вмешательства в виде обычных физических упражнений, основной целью которых было улучшение физической формы с помощью аэробных упражнений, упражнений с сопротивлением или комбинированных режимов тренировок с физической нагрузкой (т.е. комбинированных режимов аэробных упражнений и упражнений с сопротивлением).

Актуальность

У детей и подростков с онкологическими заболеваниями часто бывают побочные эффекты от самого заболевания (рака) и его лечения. Эти побочные эффекты могут негативно влиять на качество жизни ребенка и его способность участвовать в повседневной деятельности, например играть. Ученые провели исследования, в которых изучали физиотерапевтические вмешательства у детей с онкологическими заболеваниями. Однако польза от физиотерапии не ясна.

Характеристика

Доказательства актуальны по состоянию на март 2020 г. Мы не выявили ни одного приемлемого исследования.

Основные результаты

Мы не выявили исследований, в которых бы изучали влияние физиотерапевтических вмешательств на качество жизни детей и подростков с онкологическим диагнозом по сравнению с контрольной группой детей, получавших стандартный уход, без физиотерапевтических вме-

шательств или получавших вмешательства сравнения. Таким образом, никаких выводов сделать нельзя. Наши результаты показывают, что необходимы дальнейшие исследования для изучения влияния физиотерапевтических вмешательств на детей и подростков с онкологическими заболеваниями.

Перевод: Ситникова Валентина Александровна.

Редактирование: Зиганшина Лилия Евгеньевна.

Координация проекта по переводу на русский язык: Cochrane Russia – Кокрейн Россия на базе Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (РМАНПО).

Источник: Ospina PA, McComb A, Pritchard-Wiart LE, Eisenstat DD, McNeely ML.

Physical therapy interventions, other than general physical exercise interventions, in children and adolescents before, during and following

treatment for cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews. 3 August 2021.

DOI: 10.1002/14651858.CD012924.pub2

Ссылка: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012924.pub2/full/ru>

Опубликовано с разрешения правообладателя John Wiley & Sons, Ltd



<https://doi.org/10.26442/18151434.2021.3.201118>

Поддержка по телефону при лечении симптомов у взрослых с онкологическими заболеваниями (перевод на русский язык резюме на простом языке Кокрейнского систематического обзора)

Аннотация

Эта публикация является переводом на русский язык резюме на простом языке Кокрейнского систематического обзора «Поддержка по телефону при лечении симптомов у взрослых с онкологическими заболеваниями». Оригинальная публикация: Ream E, Hughes AE, Cox A, Skarparis K, Richardson A, Pedersen VH, Wiseman T, Forbes A, Bryant A. Telephone interventions for symptom management in adults with cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2020, Issue 6. Art. No.: CD007568. DOI: 10.1002/14651858.CD007568.pub2

Ключевые слова: беспокойство, онкологическая боль, депрессия, одышка, усталость, новообразования, рандомизированные контролируемые исследования как тема, самостоятельное лечение, физиологическая сексуальная дисфункция, психологический стресс, оценка симптомов, телемедицина, телефон, факторы времени, неопределенность, взрослые, женщины, люди, мужчины

Telephone interventions for symptom management in adults 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: Ream E, Hughes AE, Cox A, Skarparis K, Richardson A, Pedersen VH, Wiseman T, Forbes A, Bryant A. Telephone interventions for symptom management in adults with cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2020, Issue 6. Art. No.: CD007568. DOI: 10.1002/14651858.CD007568.pub2

Keywords: anxiety, cancer pain, depression, dyspnea, fatigue, neoplasms, randomized controlled trials as topic, self care, sexual dysfunction, physiological stress, symptom assessment, telemedicine, telephone, time factors, uncertainty, adult, female, humans, male

Актуальность

У людей с раком бывают различные симптомы, вызванные самой болезнью и ее лечением. Симптомы могут включать депрессию, беспокойство, усталость и боль. Часто с этими симптомами приходится справляться день за днем самим пациентам или членам их семей. Если симптомы не устраняются должным образом, это может привести к другим проблемам, таким как трудности в выполнении повседневных задач, плохой сон и низкое качество жизни.

Специалисты по раковым заболеваниям разработали психологические и образовательные методы лечения, которые помогают людям справляться с симптомами рака. Такие виды лечения (или вмешательства) могут быть предоставлены по телефону (телефонные вмешательства), когда пациент находится дома, а не в больнице, когда лечение проводится лицом к лицу.

На какие вопросы стремился ответить этот обзор?

Цель этого обзора – ответить на следующие вопросы:

1. Эффективны ли телефонные вмешательства (поддержка, оказываемая по телефону) в облегчении симптомов рака и его лечения у взрослых, больных раком?

2. Какие симптомы в наибольшей степени облегчаются при телефонных вмешательствах?

3. Какие компоненты телефонных вмешательств оказывают наибольшее влияние на уменьшение симптомов рака?

В этом обзоре телефонные вмешательства были вмешательствами, проводимыми только или главным образом по телефону. Поддержку оказывали (вмешательства осуществляли) профессиональные медицинские работники. Помимо контакта по телефону они могут включать контакт лицом к лицу или печатную, цифровую или онлайн-информацию, например листовки, компьютерные программы и веб-сайты.

Как мы ответили на эти вопросы?

Мы провели поиск в медицинских базах данных и журналах с целью найти все рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), в которых использовали телефонные вмешательства для уменьшения любых симптомов рака. В РКИ людей распределяют случайным образом на то или иное лечение. РКИ предоставляют самые надежные доказательства. Исследования могут сравнивать телефонные вмешательства с другими телефонными вмешательствами, с другим типом вмешательства (например, лицом к лицу) или обычным уходом. Участниками этих исследова-

ний были взрослые люди с любым видом рака на любой стадии заболевания.

Основные результаты

Мы включили 32 исследования с общим числом участников 6250 человек. Большинство (21) исследований было проведено в США. Участниками 9 исследований были женщины с раком груди, участниками 11 исследований были люди с раком груди, толстой кишки, легких или простаты, участниками 14 исследований были люди с раком на начальной стадии заболевания. Медсестры провели вмешательства (оказывали поддержку по телефону) в 24 исследованиях. В 10 исследованиях поддержку оказывали только по телефону, в 16 исследованиях телефонные звонки сочетали с печатными или цифровыми материалами. В исследованиях оценивали симптомы депрессии, тревоги, эмоционального дистресса, неопределенности, усталости, боли, а также сексуальные симптомы и одышку. Также оценивали влияние всех симптомов вместе взятых (общее воздействие симптомов).

В большинстве исследований сравнивали телефонное вмешательство с обычным уходом или с обычным уходом с дополнительной поддержкой. В 8 исследованиях сравнили 2 телефонных вмешательства между собой, в нескольких исследованиях также сравнили их с обычным уходом.

Поскольку исследования сильно отличались друг от друга, мы не могли объединить результаты в один анализ по каждому симптому. Однако некоторые исследования оценивали изменения в симптомах, используя стандартные или аналогичные шкалы. В них регистрировали баллы по шкалам в начале, во время и в конце вмешательства, что позволило получить «изменения баллов». Мы проанализировали результаты исследований, в которых регистрировали изменения баллов.

О чем говорят нам доказательства из этого обзора?

Всего 21 исследование предоставило данные о депрессии по сравнению с обычным уходом или другими вмешательствами, но только 9 предоставили оценки изменений баллов. В исследованиях было обнаружено, что телефонные вмешательства, по-видимому, уменьшают симптомы депрессии. Аналогичным образом по сравнению с обычным уходом или другими мерами поддержки телефонные вмешательства ока-

зались эффективными в отношении снижения уровня тревоги (16 исследований; 5 внесли вклад в оценку изменения баллов); усталости (9 исследований; 6 внесли вклад в оценку изменения баллов) и эмоционального дистресса (7 исследований; 5 внесли вклад в оценку изменения баллов).

Доказательства по другим симптомам были ограничены, что затрудняло выводы.

Определенность доказательств

Телефонные вмешательства, по-видимому, облегчают некоторые симптомы рака и его лечения, однако исследования были небольшими и сильно отличались друг от друга, поэтому наша уверенность (определенность) в доказательствах очень низка. Неясно, являются ли телефонные вмешательства сами по себе или в сочетании с очными встречами, печатными или аудиоматериалами наиболее эффективными в снижении многих симптомов, с которыми сталкиваются люди с раковыми заболеваниями.

Выводы

Телефонные вмешательства удобны для пациентов, их семей и медицинских работников, но результаты нашего обзора не были убедительными. Дальнейшие тщательные исследования этой темы помогут ответить на вопросы нашего обзора.

Дата поиска

Настоящий обзор включает доказательства, опубликованные по состоянию на январь 2019 г.

Перевод: Лапшина Диана Александровна.

Редактирование: Зиганшина Лилия Евгеньевна.

Координация проекта по переводу на русский язык: Cochrane Russia – Кокрейн Россия на базе Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (РМАНПО).

Источник: Ream E, Hughes AE, Cox A, Skarparis K, Richardson A, Pedersen VH, Wiseman T, Forbes A, Bryant A. Telephone interventions for symptom management in adults with cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2020, Issue 6. Art.

No.: CD007568. DOI: 10.1002/14651858.CD007568.pub2

Ссылка: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007568.pub2/full/ru>

Опубликовано с разрешения правообладателя John Wiley & Sons, Ltd



OMNIDOCTOR.RU

Взаимосвязь экспрессии GITR, Lag-3 и PD-1 с основными показателями системного и локального иммунитета у больных раком молочной железы

Д.В. Табаков^{✉1}, Т.Н. Заботина¹, Н.В. Чантурия², Е.Н. Захарова¹, И.К. Воротников¹, В.Ю. Сельчук², В.В. Соколовский³, А.В. Петровский¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Для усиления противоопухолевого иммунного ответа разрабатываются новые перспективные методы иммунотерапии, заключающиеся в блокаде и активации контрольных точек иммунитета, в частности блокада молекулы Lag-3 (lymphocyte-activation gene 3) и активация рецептора GITR (Glucocorticoid induced TNF receptor). При исследовании комбинированного применения с блокаторами молекулы PD-1 получены обнадеживающие результаты, что делает оценку экспрессии Lag-3 и GITR на иммунокомпетентных клетках периферической крови (ПК) и опухолевой ткани необходимой для персонализации такого лечения и понимания механизмов противоопухолевого иммунного ответа.

Материалы и методы. В исследование включены образцы периферической крови и операционный материал 39 больных раком молочной железы, находящихся на лечении в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». Оценку субпопуляционного состава и экспрессии молекул PD-1, Lag-3 и GITR проводили с помощью метода проточной цитометрии.

Результаты. Анализ основных популяций лимфоцитов ПК показал, что у больных РМЖ повышено содержание NKТ-лимфоцитов, увеличена доля лимфоцитов, экспрессирующих маркеры CD11b и CD25, по сравнению с донорской группой. Выявлено, что в опухолевой ткани преобладают Т-клетки, увеличение доли которых происходит за счет уменьшенного содержания NK- и В-лимфоцитов. В структуре лимфоцитов, инфильтрующих опухоль, преобладают субпопуляции с иммуносупрессорной активностью, на что указывает снижение содержания CD11b+, CD25+ и перфоринпозитивных клеток, повышенная экспрессия Lag-3 и PD-1. Для ПК и опухолевой ткани показана средняя степень зависимости экспрессии Lag-3 от содержания PD-1+ лимфоцитов, а также увеличение содержания иммуносупрессорных субпопуляций при высоких показателях PD-1. Установлена прямая зависимость количества перфоринсодержащих лимфоцитов и экспрессии CD11b от содержания GITR в ПК, что не характерно для опухолевой ткани рака молочной железы.

Заключение. Поскольку блокада молекулы Lag-3 моноклональными антителами может усилить эффект анти-PD-1-терапии онкологически больных, необходима оценка экспрессии и коэкспрессии этих двух маркеров. Высокое содержание в опухолевой ткани GITR-позитивных лимфоцитов, с одной стороны, и снижение доли эффекторных субпопуляций лимфоцитов, с другой, указывают на влияние микроокружения опухоли на функционирование GITR-опосредованной активации иммунного ответа. Для понимания природы такого противоречия требуется дальнейшее исследование экспрессии и функциональной активности GITR.

Ключевые слова: проточная цитометрия, контрольные точки иммунитета, иммунотерапия, периферическая кровь, лимфоциты, инфильтрирующие опухоль, рак молочной железы

Для цитирования: Табаков Д.В., Заботина Т.Н., Чантурия Н.В., Захарова Е.Н., Воротников И.К., Сельчук В.Ю., Соколовский В.В., Петровский А.В. Взаимосвязь экспрессии GITR, Lag-3 и PD-1 с основными показателями системного и локального иммунитета у больных раком молочной железы. Современная Онкология. 2021; 23 (3): 457–465. DOI: 10.26442/18151434.2021.3.200809

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Табаков Дмитрий Вячеславович – канд. мед. наук, науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: dtabakov91@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1509-2206; SPIN-код: 1233-6671

Заботина Татьяна Николаевна – д-р биол. наук, зав. отд. клинико-лабораторной диагностики НИИ КО им. акад. РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: tatzabotina@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7631-5699; SPIN-код: 8628-9705

Чантурия Наиля Валерьевна – аспирант каф. онкологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: naily.chanturia@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7903-6417

Захарова Елена Николаевна – канд. мед. наук, науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: zakharovaen@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2790-6673; SPIN-код: 9334-0459

Воротников Игорь Константинович – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. хирургического отделения №15 (комбинированного лечения опухолей молочной железы) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: i.vorotnikov@mail.ru

Сельчук Владимир Юрьевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: selvu@gmail.com; SPIN-код: 6180-5569

✉ Dmitrii V. Tabakov – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: dtabakov91@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1509-2206; SPIN code: 1233-6671

Tatiana N. Zabolina – D. Sci. (Biol.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: tatzabotina@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7631-5699; SPIN code: 8628-9705

Naily V. Chanturia – Graduate Student, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: naily.chanturia@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7903-6417

Elena N. Zakharova – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: zakharovaen@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2790-6673; SPIN code: 9334-0459

Igor K. Vorotnikov – D. Sci. (Med.), Prof., Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: i.vorotnikov@mail.ru

Vladimir Yu. Selchuk – D. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: selvu@gmail.com; SPIN code: 6180-5569

The relationship of GITR, Lag-3 and PD-1 expression with the main indicators of systemic and local immunity in patients with breast cancer

Dmitrii V. Tabakov^{✉1}, Tatiana N. Zabolina¹, Naili V. Chanturia², Elena N. Zakharova¹, Igor K. Vorotnikov¹, Vladimir Yu. Selchuk², Victor V. Sokolovskiy³, Alexander V. Petrovsky¹

¹Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

²Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

³Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Background. To enhance the antitumor immune response, new promising methods of immunotherapy are being developed. They consist in the blockade and activation of immune check-point molecules, in particular, the blockade of the Lag-3 molecule (lymphocyte-activation gene 3) and the activation of the GITR receptor (Glucocorticoid induced TNF receptor). In the studies of combined use with PD-1 blockers, encouraging results were obtained, which makes the assessment of the expression of Lag-3 and GITR on immunocompetent cells of peripheral blood (PB) and tumor tissue necessary for the personalization of such treatment and understanding of the mechanisms of the antitumor immune response.

Materials and methods. The study included peripheral blood samples and surgical material from 39 breast cancer patients being treated at the Blokhin National Medical Research Center of Oncology. The subpopulation composition and expression of PD-1, Lag-3, and GITR molecules were evaluated by flow cytometry.

Results. The analysis of the main populations of PB lymphocytes showed that in patients with breast cancer, the content of NKT-lymphocytes was increased, and the proportions of lymphocytes expressing CD11b and CD25 markers were increased compared to the donor group. It was revealed that the tumor tissue is dominated by T-cells, an increase in the proportion of which occurs due to a reduced content of NK-lymphocytes and B-lymphocytes. The structure of Tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) is dominated by subpopulations with immunosuppressive activity, which is indicated by a decrease in the content of CD11b+, CD25+ and perforin-positive cells, increased expression of Lag-3 and PD-1. For PB and tumor tissue, the average degree of dependence of Lag-3 expression on the content of PD-1+ lymphocytes was shown. There is an increase in the content of immunosuppressive subpopulations with high PD-1 values in PB and TILs. The direct dependence of the number of perforin-containing lymphocytes and CD11b expression on the GITR content in the PB was established, but it is not typical for breast cancer tissue.

Conclusion. Since the blockade of the Lag-3 molecule by monoclonal antibodies can enhance the effect of anti-PD-1 therapy in cancer patients, it is necessary to evaluate the expression and co-expression of these two markers. A high content of GITR-positive lymphocytes in the tumor tissue, on the one hand, and a decrease in the proportion of effector subpopulations of lymphocytes, on the other, indicates the influence of the tumor microenvironment on the functioning of GITR-mediated activation of the immune response. Further investigation of GITR expression and functional activity is required to understand the nature of this contradiction.

Keywords: flow cytometry, immune check-points, immunotherapy, peripheral blood, tumor-infiltrating lymphocytes, breast cancer

For citation: Tabakov DV, Zabolina TN, Chanturia NV, Zakharova EN, Vorotnikov IK, Selchuk VYu, Sokolovskiy VV, Petrovsky AV. The relationship of GITR, Lag-3 and PD-1 expression with the main indicators of systemic and local immunity in patients with breast cancer. *Journal of Modern Oncology*. 2021; 23 (3): 457–465. DOI: 10.26442/18151434.2021.3.200809

Введение

В последние годы иммунотерапия, преимущественно основанная на блокаде белков PD-1/PDL-1 [cell death protein 1 (anti-PD-1)/programmed death-ligand 1] и CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4) моноклональными антителами (МКА), в корне изменила представление о лечении больных со злокачественными новообразованиями. Однако существует определенная когорта пациентов, резистентных к данному виду терапии. Несмотря на постепенное совершенствование подходов к лечению онкологических больных блокаторами контрольных точек иммунитета (чек-пойнтов), для достижения наилучшей эффективности терапии и увеличения выживаемости крайне необходимы изучение иммунного ландшафта микроокружения опухоли и поиск альтернативных способов модуляции иммунной функции [1].

Для усиления противоопухолевого иммунного ответа разрабатываются новые перспективные методы лечения, за-

ключающиеся в блокаде коингибирующих и активации ко-стимулирующих молекул, в частности блокада молекулы Lag-3 (lymphocyte-activation gene 3) и активация рецептора GITR (Glucocorticoid induced TNF receptor) [2]. Комбинированная терапия, направленная на 2 или более контрольные точки иммунитета, находится на разных стадиях фундаментальных и клинических исследований. Совместное воздействие на множественные иммунные чек-пойнты потенциально может повысить эффективность иммунотерапии, что и продемонстрировано у больных диссеминированной меланомой и почечно-клеточным раком [3].

Lag-3 структурно подобна молекуле CD4 и также преимущественно связывается с главным комплексом гистосовместимости 2-го типа. Установлено, что молекула Lag-3 экспрессируется на поверхности активированных CD4+ и CD8+ эффекторных клеток, но также представлена на Т-регуляторных клетках, NK-лимфоцитах и дендритных клетках.

Информация об авторах / Information about the authors

Сokolovskiy Виктор Владимирович – студент ФGAOU BO «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: sokol.2012.vitya@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0704-2265

Петровский Александр Валерьевич – канд. мед. наук, зам. дир. по образовательной деятельности, зав. хирургическим отд-нием №15 (комбинированного лечения опухолей молочной железы) ФGBU «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: alexpetrovsky@hotmail.com; ORCID: 0000-0002-7514-280X; SPIN-код: 5441-2747

Victor V. Sokolovskiy – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: sokol.2012.vitya@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0704-2265

Alexander V. Petrovsky – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: alexpetrovsky@hotmail.com; ORCID: 0000-0002-7514-280X; SPIN code: 5441-2747

Таблица 1. Содержание основных популяций лимфоцитов в ПК и ЛИО Table 1. The content of the main lymphocyte populations of in peripheral blood (PB) and I tumor-infiltrating lymphocytes (TIL)			
Фенотип	Содержание в ПК	Содержание в ЛИО	p
CD3+ Т-лимфоцит	68,9 (61,0; 76,3)	92,7 (85,7; 95,3)	0,0000
CD3+CD4+ Т-хелперы	38,4 (30,0; 44,5)	48,4 (39,7; 54,0)	0,0006
CD8+ клетки	38,5 (32,1; 45,4)	43,2 (35,6; 55,0)	0,0121
CD3+CD8+ ЦТЛ	27,9 (18,5; 35,5)	42,6 (34,2; 53,3)	0,0000
CD3-CD16+CD56+ NK-клетки	17,5 (12,3; 27,8)	2,9 (1,9; 6,1)	0,0000
CD3+CD16+CD56+ NKT-клетки	15,1 (7,5; 19,1)	6,0 (4,5; 9,7)	0,0000
CD3-CD19+ В-лимфоцит	8,9 (6,2; 11,1)	2,3 (1,1; 3,9)	0,0000

Примечание. Здесь и далее в табл. 1–4: данные представлены в виде медианы и квартилей; p – уровень статистической значимости.

Показана способность Lag-3 ослаблять иммунный ответ, как напрямую подавляя активацию Т-клеток, так и опосредуя иммуносупрессивные функции регуляторных клеток. Предполагается, что Lag-3 играет решающую роль в индукции и подавлении активности регуляторных Т-клеток, а ингибирование или нокаут Lag-3 приводит к увеличению пролиферации как CD4+, так и CD8+ Т-клеток [4]. Существуют данные, что степень экспрессии Lag-3 на иммунокомпетентных и стромальных клетках является независимым прогностическим фактором при онкологических заболеваниях [5].

GITR (TNFRSF18/CD357/AITR) – трансмембранный белок, относящийся к суперсемейству TNFR, включающему также молекулы OX40, CD27, CD40 и 4-1BB. С высокой степенью экспрессии GITR представлен на CD4+CD25+FoxP3+ Т-регуляторных клетках и с низкой степенью – на наивных и Т-клетках памяти. В процессе активации CD8+ и CD4+ эффекторных клеток степень экспрессии GITR быстро увеличивается, достигая наивысших значений на активированных Т-регуляторных клетках, что, в свою очередь, сопровождается уменьшением уровня FoxP3 и супрессорной активности [6]. Также молекула GITR представлена на мембране NK-клеток и в меньшей степени В-лимфоцитов, макрофагов и дендритных клеток [7].

Лиганд GITR (GITRL) преимущественно экспрессируется на активированных антигенпрезентирующих клетках, включая макрофаги, В-лимфоциты, дендритные и эндотелиальные клетки. Активация GITR приводит к уменьшению Т-клеточного апоптоза и повышает длительность жизни Т-лимфоцитов. Взаимодействие GITR с его лигандом усиливает активацию Т-лимфоцитов путем увеличенной секреции интерлейкина-2 и интерферона γ , экспрессии CD25 и стимулирует клеточную пролиферацию. Стимуляция GITR усиливает цитотоксические функции CD8+ Т-клеток и обеспечивает выживаемость CD8+ Т-клеток памяти [8]. Одним из наиболее интересных результатов исследований является то, что агонисты GITR подавляют рост опухоли и увеличивают выживаемость не только в иммуногенных моделях опухолей (толстая кишка, мочевого пузыря, легкие, меланома), но и в низкоиммуногенных опухолях (молочная железа, мышьяная модель меланомы B16, яичники). Данное наблюдение позволяет считать активаторы GITR уникальными и перспективными терапевтическими средствами по сравнению с другими ингибиторами чек-пойнтов, для которых текущее состояние иммунной системы определяет эффективность иммунотерапии [9].

Клинические исследования препаратов, использующих данные молекулы как мишени, показали лишь частичную эффективность при монотерапии. Вместе с тем при исследовании комбинированного применения с блокаторами молекулы PD-1 получены обнадеживающие результаты, что делает оценку экспрессии Lag-3 и GITR на иммунокомпетентных клетках периферической крови (ПК) и опухолевой ткани необходимой для персонализации такого лечения и понимания механизмов противоопухолевого иммунного ответа [10].

Материалы и методы

В исследование включены образцы ПК и операционный материал 39 больных раком молочной железы (РМЖ), находящихся на лечении в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», из них: стадия T1N0M0 – 18 человек, T1N1M0 – 1, T2N0M0 – 15, T2N1M0 – 3, T2N2M0 – 1, T3N1M0 – 1. У 35 (89,7%) больных установлен гистологический диагноз – инфильтративный протоковый рак, у 3 (7,7%) – инфильтративный дольковый и у 1 пациента (2,6%) – инфильтративный протоковый и дольковый. У 26 (66,7%) пациентов обнаружен люминальный В (Her2/neu-отрицательный) подтип РМЖ, у 5 (12,8%) – люминальный А, у столько же – трижды негативный подтип, у 2 (5,1%) – люминальный В (Her2/neu-положительный) и у 1 пациента – Her2/neu-положительный.

Медиана возраста составила 50 лет (от 29 до 79 лет). Все пациентки получали хирургическое лечение.

Для выделения внутриопухолевых лимфоцитов материал, полученный путем кор-биопсии, или операционный материал подвергали умеренной гомогенизации с помощью модуля BD Medimachine Module (BD Bioscience, США) при комнатной температуре с последующей фильтрацией через фильтр Filcon 50 мкм (BD Bioscience, США).

Для оценки субпопуляционного состава лимфоцитов ПК и лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль (ЛИО), применяли 6-цветное окрашивание клеток с использованием панели МКА к поверхностным маркерам Т- и В-лимфоцитов, NK- и NKT-клеток, активированных лимфоцитов, регуляторных Т-клеток (CD3, CD4, CD8, CD28, CD11b, CD25, CD16, CD56, CD19, CD127, CD279, Lag-3, GITR) и к внутриклеточному перфорину – Perforin (BD Bioscience, Beckman Coulter и e-Bioscience, США). Для изучения внутриклеточных белков (перфорин) проводили реакцию пермеабиллизации с помощью коммерческого набора Intra-prep (Beckman Coulter, США), который позволяет изменять проницаемость мембраны клеток.

Выделение гейта лимфоцитов проводили по экспрессии панлейкоцитарного антигена CD45 в координатах SSCvsCD45.

Исследование регуляторных (CD4+CD127-/lowCD25+/CD8+CD11b-CD28-), наивных (CD8+CD11b-CD28+) и эффекторных (CD8+CD11b+CD28-) Т-клеток осуществляли с использованием последовательного гейтирования. На первом этапе выделяли гейт лимфоцитов (R1) в координатах SSCvsCD45, затем из гейта лимфоцитов (R1) выделяли гейты CD8/CD4+ лимфоцитов (R2/R3 соответственно).

Цитотоксический потенциал CD16+ и CD8+ лимфоцитов оценивали как процент перфоринпозитивных клеток в составе соответствующей популяции.

Для оценки экспрессии поверхностных и внутриклеточных маркеров использовали проточный цитометр FACSCanto II (BD Bioscience, США) с программным пакетом FACSDiva 7.0. В каждом образце анализировали 5 тыс. событий в гейте CD45+ лимфоцитов.

Материалы исследования подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и

Таблица 2. Оценка маркеров активации и содержания эффекторных и регуляторных субпопуляций лимфоцитов в ПК и ЛИО
Table 2. The assessment of the activation markers and effector and regulatory lymphocyte subpopulations in the PB and TIL

Фенотип	Содержание в ПК	Содержание в ЛИО	p
CD25+	27,8 (24,8; 39,1)	16,2 (12,0; 20,3)	0,0000
CD4+CD25+	18,0 (15,1; 24,8)	12,6 (9,2; 15,5)	0,0003
CD4+CD127-/lowCD25+Treg	9,0 (6,8; 11,9)	12,0 (5,3; 17,2)	0,2202
CD28+	50,1 (41,8; 56,5)	57,5 (53,5; 65,3)	0,0191
CD8+CD28+	13,2 (8,8; 17,7)	17,3 (13,1; 19,4)	0,0154
CD11b+	50,7 (41,9; 58,6)	26,2 (22,9; 30,5)	0,0000
CD8+CD11b+	25,7 (20,4; 31,7)	9,6 (6,5; 14,2)	0,0000
CD8+CD11b+CD28-	58,4 (47,0; 68,6)	13,8 (10,7; 17,1)	0,0000
CD8+CD11b+CD28+	8,7 (6,3; 10,3)	15,4 (10,8; 17,6)	0,0007
CD8+CD11b-CD28-	5,3 (2,7; 7,3)	34,7 (30,8; 43,1)	0,0000
CD8+CD11b-CD28+	26,8 (17,3; 36,7)	30,2 (21,1; 40,4)	0,3315
CD279+	17,5 (14,6; 22,5)	44,8 (40,3; 48,7)	0,0000
CD4+CD279+	9,8 (8,0; 11,7)	25,8 (19,8; 28,6)	0,0000
CD8+CD279+	7,0 (5,6; 10,0)	20,9 (12,0; 24,95)	0,0000
Lag-3+	0,5 (0,3; 1,5)	1,8 (1,1; 2,55)	0,0018
CD4+Lag-3+	0,2 (0,1; 0,8)	1,0 (0,6; 1,6)	0,0001
CD8+Lag-3+	0,3 (0,1; 0,7)	1,0 (0,3; 2,4)	0,0014
CD16+Lag-3+	0,1 (0; 0,1)	0,2 (0; 0,8)	0,5613
GITR+	7,6 (5,3; 11,3)	13,7 (10,3; 18,2)	0,0004
CD4+GITR+	4,1 (3,0; 6,0)	9,3 (8,2; 13,0)	0,0000
CD8+GITR+	2,6 (1,3; 4,9)	3,0 (1,84; 4,2)	0,8248
CD16+GITR+	2,3 (0,1; 4,3)	1,2 (1,0; 1,3)	0,5485
Perforin+	27,2 (21,2; 39,6)	5,3 (1,4; 7,4)	0,0000
CD8+Perf+	14,5 (10,7; 22,8)	3,3 (0,6; 5,0)	0,0000
actCD8	45,9 (31,1; 56,1)	9,9 (1,5; 10,6)	0,0000
CD16+Perf+	15,3 (9,1; 20,9)	1,2 (0,7; 3,0)	0,0000
actCD16	78,2 (66,8; 88,1)	32,9 (7,9; 60,2)	0,0006

непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы Statistica 13.3 (разработчик – StatSoft.Inc, США). Характер распределения показателей определяли с помощью критерия Шапиро–Уилка (при $p < 0,05$). Статистическую значимость различий между сравниваемыми группами оценивали по непараметрическому двустороннему U-критерию Манна–Уитни (U). Уровень статистической значимости принят равным 0,05. Показатели представлены в виде медианы (Me) и квартилей (25 и 75-й процентиля). Определение взаимосвязи между показателями проводили с помощью корреляционного анализа Спирмена (коэффициент корреляции r).

Результаты

Определено содержание основных популяций лимфоцитов в ПК и опухолевой ткани больных РМЖ (табл. 1).

В ПК содержание CD3+ T-лимфоцитов составило 68,9%, что достоверно ниже, чем в опухолевой ткани. За исключением НКТ-клеток доля всех субпопуляций T-лимфоцитов (CD3+CD4+ T-хелперов, CD3+CD8+ цитотоксических T-лимфоцитов – ЦТЛ) в ПК ниже, чем в опухолевой ткани. Следует отметить, что НК-клетки и В-клетки опухолевой ткани составляют всего 2,9 и 2,3% соответственно, в то время как в ПК эти показатели значительно выше и соответствуют нормальным значениям (17,5 и 8,9% соответственно).

Содержание CD8+-клеток в опухолевой ткани достоверно выше, но поскольку эта популяция клеток обладает ши-

рокой фенотипической и функциональной гетерогенностью, необходимо прицельное исследование ее субпопуляционной структуры.

В рамках данной работы проведена оценка популяций CD8-клеток с фенотипами CD8+CD11b+CD28- (эффektorные ЦТЛ), CD8+CD11b+CD28+ (активированные CD8+), CD8+CD11b-CD28+ (наивные CD8+-лимфоциты), CD8+CD11b-CD28- (регуляторные CD8+-лимфоциты) в ПК и опухолевой ткани.

Выявлены достоверные различия в содержании эффекторных ЦТЛ, активированных CD8+-клеток и регуляторных CD8+-лимфоцитов в ПК и опухолевой ткани (табл. 2).

Для CD8+-лимфоцитов ПК характерно преобладание субпопуляции эффекторных ЦТЛ (58,4%), доля этих клеток в ПК существенно выше таковой в опухолевой ткани (13,8%). В опухолевой ткани повышено содержание регуляторных и активированных CD8+-лимфоцитов. Количество наивных CD8+-клеток в ПК и опухолевой ткани сопоставимо (26,8 и 30,2% соответственно).

Показано, что в опухолевой ткани содержание как общего CD25+, так и CD4+CD25+ достоверно выше в ПК, чем в ЛИО. При этом количество CD4+CD127-/lowCD25+ T-регуляторных клеток в ПК и опухолевом образце сопоставимо и не имеет статистических различий (см. табл. 2).

Проведенное нами исследование цитотоксического потенциала эффекторных популяций показало, что в ПК значительно выше как содержание перфорина, так и процент CD8+ и CD16+ перфоринсодержащих клеток.

При анализе экспрессии молекул PD-1 и Lag-3 показано, что ЛИО (как CD4+, так и CD8+) содержат больше CD279 и

Таблица 3. Сравнение субпопуляционного баланса ПК с низким (группа 1) и высоким (группа 2) содержанием PD-1
Table 3. The comparison between the subpopulation balance in PB expressing low (group 1) and high (group 2) levels of PD-1

Фенотип	Группа 1 PD-1 <17,5% (n=20)	Группа 2 PD-1 >17,5% (n=19)	P
CD3+	60,7 (57,65; 65,8)	72,8 (64,3; 77,4)	0,0136
CD3+CD4+	38,1 (29,2; 44,45)	37,6 (29,2; 41,35)	0,7063
CD8+	35,3 (30,6; 41,25)	44,9 (38,65; 50,25)	0,0098
CD3+CD8+	20,2 (16,3; 27,65)	33,7 (29,1; 37)	0,0010
CD3-CD16+CD56+	26,5 (15,35; 28,8)	14,9 (12,65; 23,75)	0,0734
CD3+CD16+CD56+	7,8 (5; 16,45)	18,3 (14,8; 25,35)	0,0047
CD3-CD19+	8,5 (6,05; 12)	7,6 (6,2; 9,4)	0,4737
CD25+	27,8 (22,55; 31,45)	26,1 (24,25; 33,3)	0,7344
CD4+CD25+	15,9 (12,45; 21,65)	18,1 (15,55; 23,65)	0,2277
CD4+CD127-/lowCD25+	7,3 (6,2; 9,55)	10,5 (6,9; 12,5)	0,0213
CD28+	49,9 (43,35; 55,35)	44,0 (39,05; 53,3)	0,5976
CD8+CD28+	9,6 (7,3; 13,65)	13,7 (10,55; 17,4)	0,0522
CD11b+	50,7 (44,2; 57,95)	55,8 (47,2; 61,2)	0,4287
CD8+CD11b+	25,6 (19,6; 30,3)	31,4 (25,55; 36,05)	0,0796
CD8+CD11b+CD28-	62,7 (52,75; 72,1)	61,6 (47,55; 69)	0,5847
CD8+CD11b+CD28+	7,2 (4,75; 9,15)	9,2 (6,8; 10,1)	0,1266
CD8+CD11b-CD28-	3,3 (2,15; 6,45)	6,4 (3,75; 7,85)	0,0828
CD8+CD11b-CD28+	24,2 (17,05; 32,15)	22,9 (16,75; 34,8)	0,9100
CD279+	14,6 (12,5; 16,3)	22,5 (18,85; 29,55)	0,0000
CD4+CD279+	8,6 (6,6; 10,7)	10,5 (9,35; 13,2)	0,0135
CD8+CD279+	5,6 (4,75; 6,8)	10,0 (7; 13,4)	0,0001
Perforin+	32,8 (24,2; 43,25)	27,5 (19,4; 40,95)	0,5718
CD8+Perf+	15,5 (11,9; 23,3)	14,0 (11,5; 22,7)	0,7063
actCD8	48,2 (35; 62,3)	34,7 (25,9; 47,4)	0,0648
CD16+Perf+	20,7 (13,85; 26,7)	13,9 (8,05; 17,45)	0,0150
actCD16	85,1 (72,2; 91,4)	69,1 (57,5; 83,9)	0,0500
Lag-3+	0,4 (0,2; 1,05)	1,5 (0,4; 2,5)	0,0413
CD4+Lag-3+	0,2 (0,1; 0,3)	0,8 (0,1; 1,3)	0,1000
CD8+Lag-3+	0,1 (0,1; 0,4)	0,5 (0,3; 1)	0,1333
CD16+Lag-3+	0 (0; 0,1)	0,1 (0,1; 0,1)	0,1138
GITR+	9,7 (5,4; 12,05)	7,9 (4,9; 10,8)	0,4641
CD4+GITR+	5,2 (3; 7,1)	4,8 (3,5; 7,2)	0,8558
CD8+GITR+	3,2 (1,8; 6,3)	3,2 (1,9; 5)	0,9379
CD16+GITR+	3,6 (1,4; 7,15)	1,8 (0; 2,3)	0,2118
Возраст, лет	51,5 (40,5; 60,5)	51,0 (47; 61)	0,7365

Lag-3-позитивных клеток, чем лимфоциты ПК (см. табл. 2). Содержание общего пула GITR-позитивных лимфоцитов и популяции CD4+GITR+ также было выше в ЛИО, однако значения популяции CD8+GITR+ не имели достоверных различий между ЛИО и ПК.

Медиана количества PD-1-положительных клеток в ПК пациентов составила 17,5%.

В группе с высоким содержанием PD-1 (>17,5%) повышены значения CD3+ Т-лимфоцитов, CD3+CD8+ клеток и CD3+CD16+CD56+ NKT-лимфоцитов (табл. 3). Также показано, что в этой группе более высокое количество Treg и Lag-3-позитивных клеток по сравнению с группой с низким содержанием PD-1 (<17,5%).

По такому же принципу проведен анализ экспрессии маркера PD-1 на лимфоцитах опухолевой ткани. Медиана количества PD-1-положительных ЛИО составила 44,8%.

Для группы с высоким содержанием PD-1 (>44,8%) характерны более высокие значения Т-лимфоцитов, в част-

ности CD3+CD8+ клеток, что ранее отмечено и для лимфоцитов ПК.

Интересно отметить, что медиана содержания NKT-лимфоцитов в группе с низким значением PD-1 (<44,8%) практически в 2 раза ниже по сравнению с таковой для группы с высоким содержанием PD-1, однако это различие не подтверждено статистически (табл. 4).

Установлено, что в группе 2 содержание CD8+CD11b-CD28- клеток выше по сравнению с группой 1, различий в содержании Treg не выявлено.

Для оценки взаимосвязи экспрессии молекул Lag-3, GITR и PD-1 в ПК и ЛИО проведен корреляционный анализ по Спирмену. Выявлена средняя степень зависимости маркеров Lag-3 и PD-1 ($r=0,42$ для ПК и $r=0,51$ для ЛИО). Зависимость экспрессии молекулы GITR от PD-1 и Lag-3 не обнаружена (табл. 5).

Для оценки влияния экспрессии молекулы GITR на лимфоцитах ПК мы также разделили больных на 2 группы в

Таблица 4. Сравнение субпопуляционного баланса ЛИО с низким (группа 1) и высоким (группа 2) содержанием PD-1
Table 4. The comparison between the subpopulation balance of TIL expressing low (group 1) and high (group 2) levels of PD-1

Фенотип	Группа 1 PD-1<44,8% (n=15)	Группа 2 PD-1>44,8% (n=15)	p
CD3+	83,0 (81,5; 92,5)	94,5 (92,5; 95,4)	0,0184
CD3+CD4+	49,8 (41,15; 52,9)	42,4 (37,2; 49)	0,3865
CD8+	36,4 (31,7; 47)	52,0 (43,1; 53,4)	0,0433
CD3+CD8+	35,7 (31; 45,75)	50,8 (42,1; 52,7)	0,0433
CD3-CD16+CD56+	2,6 (2,1; 6,3)	3,2 (2,2; 5)	0,9233
CD3+CD16+CD56+	3,7 (2,6; 7,2)	6,0 (4,9; 7,7)	0,2110
CD3-CD19+	4,9 (1; 15,55)	1,6 (1,1; 2,5)	0,5637
CD25+	13,6 (11,8; 18,45)	14,4 (10,9; 19,8)	0,8336
CD4+CD25+	11,2 (8,75; 14,35)	10,8 (7,75; 15,6)	0,7929
CD4+CD127-/lowCD25+	14,1 (9,2; 19,1)	12,0 (7,6; 13,7)	0,3173
CD28+	62,4 (57; 65,3)	55,2 (42,5; 57,5)	0,1495
CD8+CD28+	17,5 (16,9; 18,2)	16,8 (12,9; 17,4)	0,4233
CD11b+	27,0 (22,9; 32,8)	24,3 (18; 26,8)	0,5218
CD8+CD11b+	6,0 (4,4; 8,5)	10,8 (7,2; 12,7)	0,2002
CD8+CD11b+CD28-	14,5 (13,8; 15)	15,5 (13,8; 19,5)	0,8727
CD8+CD11b+CD28+	16,8 (11,9; 21,9)	12,0 (8,3; 17)	0,1496
CD8+CD11b-CD28-	31,5 (20,9; 34,7)	43,9 (38,3; 54,7)	0,0250
CD8+CD11b-CD28+	35,3 (30,2; 40,9)	22,4 (17,3; 26,7)	0,0782
CD279+	38,2 (30,55; 42,05)	48,7 (45,5; 50,3)	0,0005
CD4+CD279+	22,7 (16,8; 27,3)	27,6 (25,65; 29,3)	0,0491
CD8+CD279+	12,0 (8,9; 21,05)	25,0 (20,75; 30,75)	0,0136
Perforin+	6,2 (1,1; 8,2)	3,0 (1,5; 4,9)	0,6242
CD8+Perf+	4,4 (0,6; 5)	2,7 (0,7; 5,1)	0,7133
actCD8	9,9 (2,4; 10,1)	5,9 (1,1; 13,3)	0,8065
CD16+Perf+	3,6 (0,8; 6,8)	0,9 (0,65; 1,25)	0,3865
actCD16	62,9 (33,6; 86,9)	10,7 (5,9; 19,1)	0,1489
Lag-3+	1,3 (0,55; 1,85)	1,9 (1,4; 2,1)	0,1489
CD4+Lag-3+	1,1 (0,35; 1,35)	1,0 (0,8; 1,3)	0,8852
CD8+Lag-3+	0,5 (0,25; 1,2)	1,1 (0,4; 1,7)	0,1489
GITR+	11,6 (8,7; 16,2)	13,1 (10,9; 17,1)	0,5966
CD4+GITR+	8,9 (8,2; 13)	9,7 (8,1; 12,4)	0,7494
CD8+GITR+	2 (1,15; 3,6)	2,6 (2,1; 3,1)	0,3359
CD16+GITR+	2,3 (1,3; 3,2)	0,7 (0,4; 1)	0,1213
% TIL	0,7 (0,45; 1,9)	0,6 (0,4; 1,3)	0,56354

Таблица 5. Корреляция между экспрессией молекул PD-1 (CD279), Lag-3 и GITR в ПК и ЛИО
Table 5. The correlation between the expression of PD-1 (CD279), Lag-3 and GITR in PB and TIL

Маркер	CD279, кровь	CD279, ЛИО	Lag-3, кровь	Lag-3, ЛИО	GITR, кровь	GITR, ЛИО
CD279, кровь		-0,0118	0,4257	-0,1668	-0,0531	-0,3008
CD279, ЛИО	-0,0118		0,2115	0,5107	0,0357	0,1575
Lag-3, кровь	0,4257	0,2115		-0,3154	0,1161	0,1164
Lag-3, ЛИО	-0,1668	0,5107	-0,3154		-0,3430	0,3204
GITR, кровь	-0,0531	0,0357	0,11641	-0,3430		-0,0731
GITR, ЛИО	-0,3008	0,1575	0,1164	0,3204	-0,0731	

зависимости от содержания данного маркера. За пороговое значение приняли 7,6% (медиана содержания GITR на лимфоцитах ПК). В группе с высоким содержанием GITR (группа 2) по сравнению с группой 1 снижено количество CD3+ T-лимфоцитов, повышены содержание маркера адгезии CD11b и экспрессия перфорина (табл. 6). Отмечена тенденция к повышению количества НК-клеток в группе 2. Для ЛИО подобных закономерностей не выявлено. Корреляционный анализ показал наличие средней степени зависимости между экспрессией GITR и CD3 ($r=-0,4067$), GITR и CD11b ($r=0,3420$) на лимфоцитах ПК. Данные представлены в табл. 7.

Обсуждение

Анализ основных популяций лимфоцитов ПК показал, что у больных РМЖ повышено содержание НКТ-лимфоцитов по сравнению с донорской группой из более раннего исследования лаборатории [11]. Мировые исследования отмечают двойственную роль экспансии НКТ-лимфоцитов. Существуют данные о неблагоприятном прогнозе заболевания при низком количестве НКТ-клеток. Другие авторы, напротив, связывают рост содержания НКТ-лимфоцитов с прогрессированием заболевания и развитием иммуносупрессии [12].

В ПК пациентов отмечено повышение доли лимфоцитов, экспрессирующих маркер адгезии CD11b, по сравнению с донорской группой из предыдущих исследований лаборатории (50,7 и 28,3% соответственно) [11]. Известно, что экспрессия CD11b на эффекторных лимфоцитах (НК-клетках и CD8+CD28-CD11b+) свидетельствует о высокой цитолитической активности [13]. Это наблюдение позволяет предположить положительную роль повышения экспрессии этого маркера у больных РМЖ.

Также в ПК выявлено повышение экспрессии молекулы CD25 (27,8%) и количества CD4+ клеток, несущих этот рецептор (18%), по сравнению с донорами (14,5 и 9,2% соответственно) [11]. Высокая экспрессия CD25 на активированных циркулирующих иммунных клетках и Tregs является фактором, который уже используется в иммунотерапии с применением интлейкина-2 для лечения опухолей и аутоиммунных заболеваний [14]. Так как в настоящем исследовании количество Treg сопоставимо с показателями у здоровых лиц, можно утверждать, что повышение количества CD4+CD25+ субпопуляции свидетельствует об активационном процессе на системном уровне иммунитета.

При сравнении субпопуляционного баланса лимфоцитов ПК и ЛИО выявлено, что в ткани преобладают Т-клетки (92,7%), увеличение доли которых происходит за счет уменьшения содержания НК- и В-лимфоцитов (2,9 и 2,25%). Иммунорегуляторный индекс в опухоли составляет 1,1 vs 1,4 в ПК, так как популяции CD3+CD4+ и CD3+CD8+ представлены в ЛИО практически в равных долях (48,4 и 42,6%); см. табл. 1. Данная закономерность ранее продемонстрирована нами и у больных с другими нозологическими формами онкологических заболеваний [15].

Отмечено, что в структуре ЛИО повышено содержание субпопуляций, обладающих иммуносупрессорной активностью, на что указывает снижение количества CD11b+, CD25+ и перфоринпозитивных клеток, повышенная экспрессия Lag-3 и PD-1 (см. табл. 2). Установленный нами факт соответствует мировым данным [16].

Количество активированных CD8+ лимфоцитов (CD8+CD11b+CD28-) в опухолевой ткани существенно ниже, чем в ПК (13,8 и 58,4% соответственно). В то же время 30,2% CD8+ ЛИО имеют фенотип CD8+CD11b-CD28-, т.е. в структуре CD8+ лимфоцитов преобладают клетки с регуляторной активностью [17]. Представленные данные позволяют сделать вывод о подавлении противоопухолевого иммунного ответа на локальном уровне за счет повышения количества супрессорных популяций и активации их функций. При этом содержание активационного рецептора GITR в ткани выше, чем в ПК, что отмечается и зарубежными авторами

[18]. В мировой литературе такое наблюдение объясняют ростом содержания Treg в ЛИО, однако в текущем исследовании количество Treg в опухолевой ткани по сравнению с ПК повышено незначительно и не имеет корреляции с GITR. Нами показано, что увеличение GITR в Т-клеточном звене иммунитета связано именно с популяцией CD4+ лимфоцитов (содержание CD4+GITR+ в ПК – 4,1%, в ЛИО – 9,3%), а не с содержанием CD8+GITR+ (в ПК – 2,6%, в ЛИО – 2,9%).

Установлено, что в ПК в группе с высоким содержанием PD-1 (группа 2) увеличено количество CD8+ лимфоцитов за счет роста количества НКТ-клеток (группа 1 – 7,7%, группа 2 – 18,3%), причем значения CD8+ и НКТ-клеток выше таковых у доноров.

Данная тенденция сохраняется и для ЛИО, однако различия в количестве НКТ-лимфоцитов в группах с низким и высоким содержанием PD-1 недостоверны (см. табл. 4). Сниженное количество перфоринпозитивных CD16+ лимфоцитов в группе с высокой долей PD-1 указывает на супрессорную функцию НКТ-лимфоцитов.

Для ПК в группе с повышенным содержанием PD-1 характерно увеличение доли Lag-3-позитивных клеток и Treg, что указывает на активность супрессорных механизмов. В опухолевой ткани повышение доли PD-1-положительных клеток сопровождается увеличением количества Lag-3+ лимфоцитов, CD8+CD11b-CD28- Т-регуляторных клеток и CD8+CD11b-CD28+ наивных лимфоцитов. Взаимосвязь экспрессии PD-1 и Lag-3 на лимфоцитах ПК и опухолевой ткани, установленная в данном исследовании, отмечена и зарубежными авторами [19]. Существуют данные о пространственной кооперации данных молекул и образовании временного комплекса при проведении сигнала в лимфоцит. При этом наблюдается лишь частичная кооперация PD-1 и Lag-3 в комплекс, что в нашем исследовании подтверждается средней степенью корреляции этих параметров [20].

Для ПК в группе с высоким содержанием GITR (>7,6%) отмечено уменьшение доли CD3+ клеток за счет тенденции к увеличению количества НК-лимфоцитов. Этот процесс также определяется повышением содержания CD11b (группа 1 – 44,1%, группа 2 – 54,2%) и перфоринсодержащих клеток (группа 1 – 23,0%, группа 2 – 31,3%), что подтверждает активационную роль GITR в механизмах регуляции иммунного ответа в ПК у онкологических больных. Анализ корреляции GITR с вышеперечисленными показателями в ЛИО не установил зависимости от содержания данного маркера, что, возможно, обусловлено повышением количества регуляторных популяций и более мощной активацией иммуносупрессорных механизмов в микроокружении опухоли. Таким образом, можно предположить, что наличие и эффективность противоопухолевого иммунного ответа, индуцированного активацией молекулы GITR, определяются соотношением эффекторных и регуляторных субпопуляций на системном и локальном уровнях.

Заключение

Проанализированы показатели системного и локального иммунитета 39 больных первично-операбельным РМЖ.

Анализ основных популяций лимфоцитов ПК показал, что у больных РМЖ повышено содержание НКТ-лимфоцитов, увеличена доля лимфоцитов, экспрессирующих маркеры CD11b и CD25, по сравнению с донорской группой.

Выявлено, что в опухолевой ткани преобладают Т-клетки, увеличение доли которых происходит за счет уменьшенного содержания НК- и В-лимфоцитов. В структуре ЛИО преобладают субпопуляции с иммуносупрессорной активностью, на что указывают снижение содержания CD11b+, CD25+ и перфоринпозитивных клеток, повышенная экспрессия Lag-3 и PD-1.

Для ПК и опухолевой ткани показана средняя степень зависимости экспрессии Lag-3 от содержания PD-1+ лимфоцитов, а также увеличение содержания иммуносупрессорных субпопуляций при высоких показателях PD-1. Поскольку блокада молекулы Lag-3 МКА может усиливать эффект

Таблица 6. Сравнение субпопуляционного баланса ПК с низким (группа 1) и высоким (группа 2) содержанием GITR
Table 6. The comparison between the subpopulation balance in PB expressing low (group 1) and high (group 2) levels of GITR

Фенотип	Группа 1 GITR<7,6% (n=17)	Группа 2 GITR>7,6% (n=22)	p
CD3+	74,1 (64,4; 78,9)	64,7 (59,5; 71,5)	0,0348
CD3+CD4+	44,5 (30; 48,2)	37,3 (32,3; 40,5)	0,0559
CD8+	38,2 (29,7; 44,8)	40,4 (32,2; 45,4)	0,4967
CD3+CD8+	27,4 (20,6; 35,2)	29,3 (18,5; 35,8)	0,7232
CD3-CD16+CD56+	14,0 (6,3; 23,5)	21,4 (13,3; 28,6)	0,0866
CD3+CD16+CD56+	14,0 (7,5; 17,8)	17,0 (7,7; 23,6)	0,4789
CD3-CD19+	7,8 (6,2; 10,5)	9,2 (7,3; 11,1)	0,5145
CD25+	27,2 (24,8; 39,1)	28,5 (23,7; 38,9)	0,9887
CD4+CD25+	19,2 (16,2; 24,8)	17,3 (14,7; 24)	0,3799
CD4+CD127-/lowCD25+	9,6 (8,6; 11,9)	7,4 (6,8; 11,2)	0,3720
CD28+	53,4 (43,7; 60)	48,6 (41,8; 56,3)	0,2341
CD8+CD28+	11,8 (10; 19,1)	13,6 (8,8; 16,8)	0,9887
CD11b+	44,1 (37,3; 53,4)	54,2 (49,2; 58,6)	0,0253
CD8+CD11b+	24,3 (18,8; 31,4)	26,4 (22,84; 31,7)	0,4444
CD8+CD11b+CD28-	51,5 (43; 65,4)	60,0 (53,8; 69,5)	0,1447
CD8+CD11b+CD28+	6,8 (4,6; 10,8)	9,2 (7,1; 10,1)	0,1369
CD8+CD11b-CD28-	6,7 (4,3; 8,9)	3,8 (2,5; 6,3)	0,0615
CD8+CD11b-CD28+	30,6 (21,4; 40,2)	23,9 (16,8; 32,8)	0,1408
CD279+	17,9 (15,75; 22,5)	17,1 (13; 21,85)	0,4595
CD4+CD279+	9,3 (8,4; 11,6)	10,0 (7,65; 11,7)	0,7114
CD8+CD279+	6,65 (6,05; 9,75)	7,0 (5,4; 10)	0,6684
Perforin+	23,0 (16,9; 32,7)	31,3 (25,1; 40,9)	0,0474
CD8+Perf+	14,5 (9,5; 21,6)	16,2 (12,6; 22,8)	0,3410
actCD8	41,6 (30,6; 50,5)	47,3 (34,2; 60,6)	0,4967
CD16+Perf+	14,9 (8,2; 18,6)	15,6 (10,2; 23,9)	0,2398
actCD16	76,9 (68,2; 85,8)	82,9 (66,8; 88,5)	0,7770
Lag-3+	0,4 (0,25; 1,05)	1,1 (0,3; 1,7)	0,4161
CD4+Lag-3+	0,2 (0,1; 0,25)	0,6 (0,1; 1,05)	0,3239
CD8+Lag-3+	0,2 (0,05; 0,65)	0,3 (0,1; 0,7)	0,3388
CD16+Lag-3+	0,1 (0,05; 0,1)	0,1 (0; 0,1)	0,4945
GITR+	5,3 (4,4; 5,8)	11,3 (9,6; 14,5)	0,0000
CD4+GITR+	3,3 (2; 4)	6,0 (4,65; 7,45)	0,0002
CD8+GITR+	1,4 (0,8; 2,5)	5,0 (3; 7,2)	0,0002
CD16+GITR+	0,1 (0; 0,95)	4,3 (2,8; 5,6)	0,0139
Возраст, лет	53,0 (40; 61)	49,0 (47; 58)	0,8832

Таблица 7. Корреляция между экспрессией молекул GITR, CD3, CD11b и перфорина
Table 7. The correlation between the expression of GITR, CD3, CD11b and perforin

Маркер	CD3, ПК	CD11b, ПК	Perforin, ПК	GITR, ПК
CD3, ПК		-0,5156	-0,4541	-0,4067
CD11b, ПК	-0,5156		0,6189	0,3420
Perforin, ПК	-0,4541	0,6189		0,2557
GITR, ПК	-0,4067	0,3420	0,2557	
CD3, ЛИО	0,1589	0,0919	0,1235	0,2176
CD11b, ЛИО	-0,1632	0,0049	0,0442	-0,0177
Perforin, ЛИО	-0,4283	-0,3000	0,0727	-0,0818
GITR, ЛИО	-0,1868	0,1197	0,3655	-0,0731

анти-PD-1-терапии онкологических больных, необходима оценка экспрессии и коэкспрессии этих двух маркеров.

Установлена прямая зависимость количества перфоринсодержащих лимфоцитов и экспрессии CD11b от содержания GITR в ПК, что не характерно для опухолевой ткани РМЖ. Высокое содержание в опухолевой ткани GITR-позитивных лимфоцитов, с одной стороны, и снижение доли эффекторных субпопуляций лимфоцитов, с другой, указывают на влияние микроокружения опухоли на функционирование GITR-опосредованной активации иммунного ответа. Для понимания природы такого противоречия требуется дальнейшее исследование экспрессии и функциональной активности GITR.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Источник финансирования

Исследование проведено в рамках НИР «Оптимизация панели молекулярных маркеров иммунокомпетентных клеток (ИКК) системного и локального иммунитета как средства выявления надежных прогностических и предиктивных факторов эффективности противоопухолевой терапии для персонализации лечения онкологических больных» Минздрава России, номер АААА-А19-119022090028-6.

Source of financing

The study was conducted within the framework of the scientific research "The optimization of the panel of molecular markers of immunocompetent cells (ICC) of local and systemic immunity as a measure of identifying reliable prognostic and predictive factors of the efficacy of antitumor therapy for personalized treatment of cancer patients" of the Ministry of Health of Russia, number АААА-А19-119022090028-6.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Galon J, Bruni D. Approaches to treat immune hot, altered and cold tumours with combination immunotherapies. *Nat Rev Drug Discov.* 2019;18(3):197-218. DOI:10.1038/s41573-018-0007-y
- Zhao X, Subramanian S. Intrinsic resistance of solid tumours to immune checkpoint blockade therapy. *Cancer Res.* 2017;77:817-22. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-16-2379
- Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2019;381:1535-46. DOI:10.1056/NEJMoa1910836
- El Halabi L, Adam J, Gravelle P, et al. Expression of the Immune Checkpoint Regulators LAG-3 and TIM-3 in Classical Hodgkin Lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2020;S2152-2650(20):30633-9. DOI:10.1016/j.clml.2020.11.009
- Shapiro M, Herishan Y, Katz BZ, et al. Lymphocyte activation gene 3: a novel therapeutic target in chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica.* 2017;102(5):874-82. DOI:10.3324/haematol.2016.148965
- Shimizu J, Yamazaki S, Takahashi T, et al. Stimulation of CD25(+)CD4(+) regulatory T cells through GITR breaks immunological self-tolerance. *Nat Immunol.* 2002;3(2):135-42. DOI:10.1038/ni759
- Clouthier DL, Watts TH. Cell-specific and context-dependent effects of GITR in cancer, autoimmunity, and infection. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2014;25(2):91-106. DOI:10.1016/j.cytogfr.2013.12.003
- Snell LM, Lin GHY, Watts TH, et al. IL-15-dependent upregulation of GITR on CD8 memory phenotype T cells in the bone marrow relative to spleen and lymph node suggests the bone marrow as a site of superior bioavailability of IL-15. *J Immunol.* 2012;188:5915-23. DOI:10.4049/jimmunol.1103270
- Brunn ND, Mauze S, Gu D, et al. The role of anti-Drug antibodies in the pharmacokinetics, disposition, target engagement, and efficacy of a GITR agonist monoclonal antibody in mice. *J Pharmacol Exp Ther.* 2016;356(3):574-86. DOI:10.1124/jpet.115.229864
- Buzzatti G, Dellepiane C, Del Mastro L. New emerging targets in cancer immunotherapy: the role of GITR. *ESMO Open.* 2020;4(Suppl. 3):e000738. DOI:10.1136/esmoopen-2020-000738
- Заботина Т.Н., Черткова А.И., Циклаури В.Т., и др. Особенности субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови и инфильтрирующих опухоль у больных плоскоклеточным раком головы и шеи. *Иммунология.* 2019;40(3):10-9 [Zabotina TN, Chertkova AI, Tsiklauri VT, et al. Osobennosti subpopulatsionnogo sostava limfotsitov perifericheskoi krov i infil'triruiushchikh opukhol' u bol'nykh ploskokletochnym rakom golovy i shei. *Immunologiya.* 2019;40(3):10-9 (in Russian)]. DOI:10.24411/0206-4952-2019-13002
- Krijgsman D, Hokland M, Kuppen PJK. The Role of Natural Killer T Cells in Cancer-A Phenotypical and Functional Approach. *Front Immunol.* 2018;9:367. DOI:10.3389/fimmu.2018.00367
- Jin J, Fu B, Mei X, et al. CD11b(-)CD27(-) NK cells are associated with the progression of lung carcinoma. *PLoS One.* 2013;8(4):e61024. DOI:10.1371/journal.pone.0061024
- Flynn MJ, Hartley JA. The emerging role of anti-CD25 directed therapies as both immune modulators and targeted agents in cancer. *Br J Haematol.* 2017;179(1):20-35. DOI:10.1111/bjh.14770
- Заботина Т.Н., Короткова О.В., Борунова А.А., и др. Многопараметровое исследование иммунофенотипа лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль, у онкологических больных. *Российский онкологический журнал.* 2016;21(1-2):51-4 [Zabotina TN, Korotkova OV, Borunova AA, et al. Mnogoparametrovye issledovanie immunofenotipa limfotsitov, infil'triruiushchikh opukhol', u onkologicheskikh bol'nykh. *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal.* 2016;21(1-2):51-4 (in Russian)]. DOI:10.18821/1028-9984-2015-21-1-51-54
- Tassi E, Grazia G, Vegetti C, et al. Early Effector, Lymphocytes coexpress multiple inhibitory receptors in primary non-Small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2017;77(4):851-61. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-16-1387
- Freedman MS, Ruijs TC, Blain M, Antel JP. Phenotypic and functional characteristics of activated CD8+ cells: a CD11b-CD28- subset mediates noncytolytic functional suppression. *Clin Immunol Immunopathol.* 1991;60(2):254-67. DOI:10.1016/0090-1229(91)90068-I
- Krausz LT, Fischer-Fodor E, Major ZZ, Fetica B. GITR-expressing regulatory T-cell subsets are increased in tumor-positive lymph nodes from advanced breast cancer patients as compared to tumor-negative lymph nodes. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2012;1:59-66. DOI:10.1177/03946320120250010
- He Y, Yu H, Rozeboom L, et al. LAG-3 Protein Expression in Non-Small Cell Lung Cancer and Its Relationship with PD-1/PD-L1 and Tumor-Infiltrating Lymphocytes. *J Thorac Oncol.* 2017;12(5):814-23. DOI:10.1016/j.jtho.2017.01.019
- Huang RY, Eppolito C, Lele S, et al. LAG3 and PD1 co-inhibitory molecules collaborate to limit CD8+ T cell signaling and dampen antitumor immunity in a murine ovarian cancer model. *Oncotarget.* 2015;6(29):27359-77. DOI:10.18632/oncotarget.4751

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.02.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 08.10.2021



Можно ли стадировать любое утолщение кожи молочной железы как T4?

В.А. Амосова^{✉1}, А.В. Петровский^{1,2}, М.С. Карпова¹, Н.В. Понедельникова¹, М.А. Фролова¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Анализ данных научной литературы показал, что многие вопросы, касающиеся диагностики рака молочной железы с вовлечением кожи в опухолевый процесс, не систематизированы. Так как в некоторых случаях опухолевый узел имеет большие размеры, а симптомы вовлечения кожи могут быть менее выражены («локальное» проявление отека кожи), стоит ли рассматривать такую категорию пациентов как пациентов с вторичной отечно-инфильтративной формой? Изучение актуальных исследований свидетельствует о том, что наличие отека кожи в целом имеет гораздо меньшее прогностическое значение, чем, например, размер опухоли или уровень поражения регионарных лимфоузлов, а использование хирургического термина «неоперабельный процесс» далеко не всегда является адекватным. Кроме того, клинические данные зачастую не соответствуют патоморфологическим, что также затрудняет вопрос стадирования и, как следствие, ведет к «перелечиванию» таких пациентов. В этой ситуации необходимы дальнейшие исследования, которые позволят определять категории пациентов, сходных по прогнозу, а также индивидуализировать подходы к локальному и системному лечению.

Ключевые слова: рак молочной железы, стадирование пациентов, поражение кожи, локальный отек

Для цитирования: Амосова В.А., Петровский А.В., Карпова М.С., Понедельникова Н.В., Фролова М.А. Можно ли стадировать любое утолщение кожи молочной железы как T4? Современная Онкология. 2021; 23 (3): 466–469.

DOI: 10.26442/18151434.2021.3.200907

REVIEW

Can any breast skin thickening be staged as T4?

Viktoriia A. Amosova^{✉1}, Aleksandr V. Petrovskii^{1,2}, Marina S. Karpova¹, Nataliia V. Ponedel'nikova¹, Mona A. Frolova¹

¹Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Data analysis showed that many diagnostic issues in breast cancer patients with skin involvement are not systematized. In some cases when the tumor is small and skin involvement symptoms are minimal ("local" skin edema), should this category of patients be considered as patients with non-inflammatory skin involvement breast cancer? Current research confirms the presence of skin involvement has much less prognostic value than, for example, tumor size or lymph node metastases, and the surgical term "unresectable" may not always be adequate. In addition, clinical data often do not correspond to pathological data, which also complicates the staging and leads to "overtreatment" of such patients. Thus, further research is needed to identify categories of breast cancer (patients with skin involvement similar in prognosis, as well as to individualize approaches to local and systemic treatment).

Keywords: breast cancer, patient staging, skin involvement, local edema

For citation: Amosova VA, Petrovskii AV, Karpova MS, Ponedel'nikova NV, Frolova MA. Can any breast skin thickening be staged as T4? Journal of Modern Oncology. 2021; 23 (3): 466–469. DOI: 10.26442/18151434.2021.3.200907

Информация об авторах / Information about the authors

✉Амосова Виктория Андреевна – врач-онколог, отд. телемедицины ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: amosova_va@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7207-631X; ID РИНЦ: 4726-5951

Петровский Александр Валерьевич – канд. мед. наук, зам. дир. по образовательной деятельности, зав. хирургическим отд-нием №15 (комбинированного лечения опухоли молочной железы) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», доц. каф. онкологии ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-7514-280X; WOS Research ID: AAV-1135-2020; Scopus Author ID: 36949543000; ID РИНЦ: 5441-2747

Карпова Марина Сергеевна – аспирантка рентгенодиагностического отд-ния лучевой диагностики и рентгенохирургических методов лечения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0002-4945-982X

Понедельникова Наталья Вячеславовна – канд. мед. наук, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0002-8047-3523

Фролова Мона Александровна – канд. мед. наук, науч. сотр. химиотерапевтического отд-ния №2 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0002-8149-0085; ID РИНЦ: 2809-7737

✉Viktoriia A. Amosova – oncologist, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: amosova_va@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7207-631X; ID RINTs: 4726-5951

Aleksandr V. Petrovskii – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-7514-280X; WOS Research ID: AAV-1135-2020; Scopus Author ID: 36949543000; ID RINTs: 5441-2747

Marina S. Karpova – Graduate Student, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-4945-982X

Nataliia V. Ponedel'nikova – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-8047-3523

Mona A. Frolova – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-8149-0085; ID RINTs: 2809-7737

Классическое понимание вовлечения кожи при раке молочной железы (РМЖ), как правило, подразумевает наличие у пациентов отечно-инфильтративной формы (ОИФ). В клинических классификациях первичная ОИФ рассматривается в категории T4d (опухольный узел отсутствует); вторичная (узловая форма с вовлечением кожи) – T4b либо T4c. Первый вариант является одной из наиболее агрессивных опухолей, выделяется как отдельная форма и требует соответствующих подходов к лечению.

В статье мы сфокусируемся на втором варианте, поскольку до настоящего времени спорным остается вопрос стадирования данной категории больных. Анализ научной литературы показывает, что подходы к диагностике не систематизированы. В свою очередь, это приводит к разногласию в подходах к лечению. Согласно классификации NCCN, по формальным признакам к T4b относятся пациенты с изъязвлением на коже и/или наличием ипсилатеральных сателлитных кожных узелков и/или отека (включая положительный симптом «лимонной корки») [1]. Предполагается, что отек кожи молочной железы при ОИФ возникает за счет активного лимфангиогенеза, инфильтрации лимфатических сосудов и их закупоривания опухолевыми эмболами. В одном из исследований I. Van der Auwera и соавт. оценивали пролиферацию лимфатических эндотелиальных клеток и пришли к выводу, что при истинной (первичной) ОИФ пролиферация данных клеток значительно повышена, что говорит об активном лимфангиогенезе. При вторичной форме лимфатические маркеры, наоборот, были снижены [2].

При более детальном анализе возникает ряд вопросов: обязательно ли патоморфологические данные соответствуют клиническим? Должны ли пациенты с локальным утолщением кожи или с отграниченным характером над опухольным узлом стадироваться как T4 и в соответствии с этим получать лечение как при III стадии заболевания? Как правильно определить критерии операбельности и выделить такую категорию больных, которым возможно выполнить органосохранную операцию, а в некоторых случаях даже избежать лекарственного лечения на предоперационном этапе, улучшив качество жизни? Что делать в том случае, если отек имел локальный (отграниченный) характер?

Можно предположить, что примерно в ряде случаев, классифицируемых как T4, размер опухоли соответствует T1–3, а отек при этом имеет локальный характер (за счет локальной инфильтрации внутридермальных лимфатических сосудов, прилежащих к первичной опухоли с поражением кожи при прямом распространении опухоли в дерму; опухолевой инвазии подкожной клетчатки, включая кожу соска и ареолы и т.д.) [3].

Важно отметить роль методов лучевой диагностики – маммографии, ультразвукового исследования и магнитно-резонансной томографии молочных желез в оценке вовлечения кожи при РМЖ. В целом отек кожи с точки зрения лучевых методов диагностики – анатомическое симметричное или асимметричное утолщение кожного покрова более чем на 0,2–0,25 см. Утолщение может быть локальным или диффузным. Вне зависимости от причин (злокачественный процесс, воспалительный процесс, постлучевые изменения и т.д.) основной причиной утолщения кожи является усиленный выход жидкости из сосудистого микроциркуляторного русла в интерстициальное пространство. Проведение дифференциальной диагностики природы отека кожи по данным лучевых методов исследования бывает достаточно затруднительно, поскольку у каждого метода имеются свои особенности и ограничения визуализации.

Среди всех методов визуализации в диагностике локального и диффузного отека кожи маммография характеризуется наиболее высокой эффективностью за счет возможности анализа симметричных зон «суммационного» изображения органа. При этом основным признаком отека кожи является ее утолщение (рис. 1). С помощью ультразвукового исследования молочных желез также возможно визуализировать отек кожи за счет утолщения и активного кровоснабжения

Рис. 1. Маммограммы в прямой и косой проекциях. ОИФ РМЖ. Определяются утолщение кожи на всем протяжении, диффузная инфильтрация ткани молочной железы (а), метастатическое поражение аксиллярных лимфоузлов (б).
Fig. 1. Mediolateral oblique and craniocaudal Mammograms. Inflammatory breast disease (IBC). The skin thickening, diffuse infiltration of breast tissue (a) and axillary lymph node metastases (b) are determined.

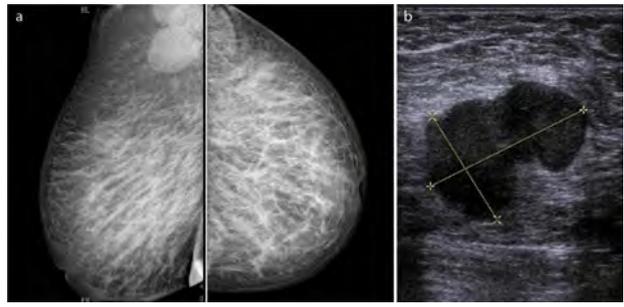


Рис. 2. Сонограмма. Визуализируются утолщение кожи и активный кровоток в толще кожи.
Fig. 2. Sonogram. The thickness of the skin and active blood flow in the skin are estimated.

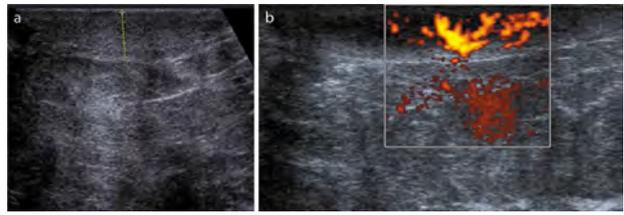
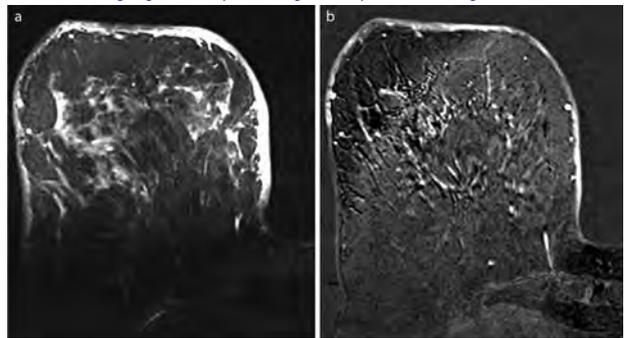


Рис. 3. Магнитно-резонансная томограмма в режиме T2 (а) и T1-постконтрастном (б). Определяются утолщение кожи и высокий сигнал на T2-взвешенном изображении и на постконтрастной томограмме.

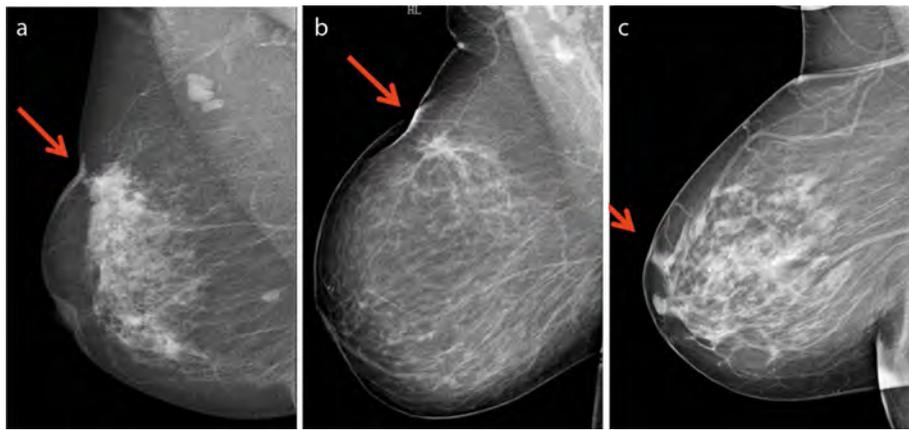
Fig. 3. T2 (a) and post-contrast T1 (b) magnetic resonance imaging. The thickening of the skin and high signal intensity on T2-weighted and post-contrast images are determined.



кожного покрова (рис. 2). Но данный метод субъективен и обладает низкой результативностью в выявлении локального отека кожи. Роль магнитно-резонансной томографии молочных желез в решении этого вопроса незначительна (рис. 3), и поэтому этот вид визуализации не может использоваться для дифференциальной диагностики злокачественной и доброкачественной природы отека (уровень доказательности Ib, уровень рекомендаций А) [4].

Но несмотря на возможности комплексного применения разных методов диагностики, существует ряд сложностей в визуализации отека кожи, особенно локального (рис. 4, а). Во-первых, при выраженном втяжении кожи над опухолью создается эффект утолщения кожи, но не за счет истинного отека, а за счет складки – «двойного» контура кожи (рис. 4, б). Во-вторых, после проведения биопсии на маммограммах часто определяется утолщение кожи, что затрудняет проведение дифференциальной диагностики последствий инвазивного вмешательства и опухолевого процесса (рис. 4, в). В-третьих, важными факторами диагностики, которые зачастую играют решающую роль в визуализации изменений кожи, являются высокое качество маммограмм, высокое разрешение маммографических станций, правильный

Рис. 4: а – вторичная ОИФ, локальное – «истинное» утолщение кожи над опухолью; б – выраженное втяжение кожи над опухолью без отека; с – состояние после core-биопсии.
Fig. 4: a – secondary IBC, local – “true” thickening of the skin over the tumor; b – significant dimpling on the skin over the tumor without edema; c – the state after core biopsy.



алгоритм анализа полученного изображения специалистом (см. рис. 4, с).

Из сказанного следует, что однозначно судить о злокачественной природе утолщения кожи с помощью методов лучевой диагностики не всегда представляется возможным. Однако несмотря на это, согласно общепринятой классификации TNM, классический неметастатический невоспалительный РМЖ с утолщением кожи (SI+) без учета природы и степени распространения отека, независимо от размеров опухоли и поражения регионарных лимфатических узлов считается местно-распространенным процессом и классифицируется как T4 и IIb/с стадия [5].

Следующим этапом диагностики вовлечения кожи в опухолевый процесс может быть биопсия кожи с морфологической верификацией наличия раковых клеток. Необходимо учитывать тот факт, что наличие опухолевых клеток в биопсийных препаратах может объясняться особенностью строения кожи, реализующихся при инвазивном росте опухоли, – богатое снабжение лимфатическими сосудами, особая архитектура, проявляющаяся множеством сплетений [2]. К сожалению, данные по эффективности данного метода противоречивы. В 2012 г. было опубликовано исследование, проведенное на 26 образцах пациентов, клинически имеющих «апельсиновую корку». В результате опухолевые клетки были обнаружены в лимфатических сосудах кожи всего в 38% (10) исследованных образцов. С другой стороны, гистологически подтвержденное поражение кожи, но без проявления «классических» клинических признаков поражения кожи не является достаточным для отнесения опухоли к категории T4b, поскольку такие пациенты имеют лучшую выживаемость и прогноз [6].

Одними из первых данный факт подтвердили в 2005 г. U. Güth и соавт. В исследовании сравнивалось клиническое течение заболевания у пациентов с гистологически подтвержденным поражением кожи (SI+). Из них 119 (65,4%) больных имели клинически очевидные «классические» изменения кожи (группа А), а у 63 (34,6%) изменения отсутствовали или были клинически невыраженными (группа Б). В результате пациенты из группы Б показали значительную лучшую выживаемость: 5-летняя общая выживаемость составила 46,1% в группе А и 77,1% – в группе Б; 10-летняя – 38,4 и 61,7% соответственно ($p=0,0002$) [7].

Вторая часть данного исследования позволила выявить значительное расхождение в интерпретации вовлечения кожи среди клиницистов. Клиницистам 24 стран была разослана анкета, содержащая вопросы, касающиеся клинической и гистологической оценки поражения кожи для объективности стадирования. Восемьдесят шесть респондентов (70,5%) ответили, что классифицировали опухоли как T4b/стадия IIb только с гистологически подтвержденным поражением кожи. Обратной – «клинической» точки зрения придерживался 31 респондент, согласно которой РМЖ T4b явля-

ется именно клиническим диагнозом, в связи с чем наличие «классических» кожных признаков обязательно [7].

Таким образом, фундаментальным недостатком большинства исследований, посвященных изучению результатов лечения невоспалительного РМЖ T4, является отсутствие четко определенных критериев включения касательно «поражения кожи». В протоколах часто не указывается, проводилась ли гистологическая оценка верификации кожи, а также степень выраженности клинической картины кожных симптомов.

В исследовании, опубликованном в 2014 г. D. Silverman и соавт., выдвинута гипотеза о влиянии размера опухолевого узла на выживаемость больных, формально отнесенных к T4 (в частности болезнь-специфическую выживаемость – disease-specific survival). Были проанализированы данные базы SEER и отобраны 924 пациента с T4 (стадии IIb–IIIc), получавших лечение в период с 1992 по 2005 г. Больные были рестадированы в зависимости от размеров опухолевого узла на 3 группы: 0,1–2,0, 2,1–5,0 и >5,0 см, что составило 11,6, 51,1 и 37,3% случаев соответственно. Кроме того, рестадирование проводилось в зависимости от степени выраженности поражения кожи (инвазия подкожно-жировой клетчатки, локальная инфильтрация кожных лимфатических сосудов, прилегающих к первичной опухоли, инфильтрация кожи сосково-ареолярного комплекса и пр.). В результате только 57,0% пациентов остались на прежней III стадии, тогда как 4,5% были рестадированы до I стадии, а 38,4% – до II. При этом наибольшую болезнь-специфическую выживаемость продемонстрировали пациенты с I стадией – 95,8% (95% доверительный интервал 95,6–96,0), тогда как пациенты с III стадией – только 36,4% (95% доверительный интервал 33,8–39,2), что соответствует общемировым данным выживаемости в зависимости от стадии заболевания [8].

Другими авторами проведен ряд небольших ретроспективных исследований, подтверждающих, что отек кожи имеет гораздо меньшее прогностическое значение, чем, например, размер опухолевого узла. В 1981 г. R. Zucali и соавт. продемонстрировали, что 66 пациентов с T4 и опухолями <3 см имели лучшую общую выживаемость через 5 лет, чем пациенты с опухолями 3–5 см (71,3% против 34,7%) [9]. Кроме того, в представленном выше исследовании в 2005 г. U. Güth и соавт. отметили, что у 119 пациентов с опухолями ≤5,0 см наличие отека кожи не влияло на результаты болезнь-специфической выживаемости по сравнению с контрольной группой пациентов, имеющих опухоли аналогичных размеров, но без отека кожи. В своих выводах авторы рекомендовали полностью отказаться от использования критерия отека для определения стадии (исключение – первичная ОИФ) [7].

Год спустя U. Güth и соавт. опубликовали вторую часть исследования, но результаты остались аналогичными. У отобранного 81 пациента с T4b проводилось рестадиро-

вание (с учетом размера опухоли). В дальнейшем сравнивалось клиническое течение трех исследуемых групп (А – стадия II, 36,2% случаев; В – стадия IIIA, 33,7%; С – стадия IIIC, 27,7%) с контрольной группой из 372 пациентов без поражения (отека) кожи. В результате не было получено статистически значимых различий в показателях болезнью-специфической выживаемости в исследуемых подгруппах по сравнению с контрольными (соответствующих стадий). В многофакторном анализе было также доказано, что отек кожи не является значимым предиктором выживаемости. На основании этих данных был сделан вывод о том, что имеющаяся классификация не является подходящей для группы пациентов с Т4 [10].

В 2019 г. была опубликована работа, целью которой являлась оценка эффективности лекарственного и лучевого методов лечения у пациентов с отеком кожи – Т4 (включая пациентов с локальным отеком) в зависимости от размера опухолевого узла (в особенности <2 см), и у пациентов с Т1–3. Были проанализированы данные больных National Cancer Data Base с I–III стадией в период с 2004 по 2011 г. с изучением схем лечения и оценкой общей выживаемости. Химиотерапия применялась у 68,5% пациентов с отеком и у 45,9% пациентов с Т1–3, в том числе имеющих размер опухолевого узла <2 см в 77,2 и 33% случаев соответственно ($p < 0,001$). Оказалось, что при одних и тех же прочих характеристиках больные с отеком получали химиотерапию в среднем на 19% чаще, чем остальные. Лучевая терапия проводилась в 61,1% случаев с отеком и 64,3% случаев с Т1–3, в том числе имеющих размер опухолевого узла <2 см в 65,5 и 66,5% случаев соответственно ($p = 0,711$). Было продемонстрировано, что при одних и тех же характеристиках частота проведения лучевой терапии у больных с отеком оказалась в среднем на 16% выше, чем у больных с Т1–3. Авторы данного исследования подчеркивают, что пациенты с размером опухолевых узлов менее 2 см, но имеющих локальный

отек (классифицируемые как Т4), также получают химиотерапевтический и лучевой виды лечения, что, например, не происходит при опухолях большего размера, но без поражения кожи – т.е. не всегда обоснованно (с возможным «перелечиванием» больных). В связи с этим необходимо выработать дальнейшие рекомендации по стадированию и лечению данной категории больных и стандартизировать критерии отбора пациентов [11].

Таким образом, можно сделать вывод о том, что наличие или отсутствие отека при умеренно или относительно невыраженных визуальных, пальпаторных и диагностических изменениях кожи при РМЖ является предметом многочисленных споров, различных подходов к стадированию, а как следствие – и лечению. В результате это ведет к формированию неоднородных групп в клинических исследованиях. Полученные данные свидетельствуют о том, что наличие отека кожи имеет гораздо меньшее прогностическое значение, чем, например, размер опухоли или уровень поражения регионарных лимфоузлов, а использование хирургического термина «неоперабельный процесс» далеко не всегда является адекватным. При этом прогноз у категории больных с локальным отеком гораздо лучше, чем у пациентов с III стадией в целом. Требуются дальнейшие исследования по выработке критериев «локальности», что сделает возможным грамотное стадирование по системе TNM (с возможным добавлением каких-либо характеристик, касающихся степени поражения кожи) и позволит определять категории пациентов сходных по прогнозу, а также индивидуализировать подходы локального и системного лечения, что будет способствовать улучшению их качества жизни.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. NCCN Guidelines Version 2.2021 Breast Cancer.
2. Van der Auwera I, Van den Eynden GG, Colpaert CG, et al. Tumor lymphangiogenesis in inflammatory breast carcinoma: a histomorphometric study. *Clin Cancer Res.* 2005;11:7637-42.
3. Edge SB, American Joint Committee on Cancer, American Cancer Society. AJCC cancer staging handbook: from the AJCC cancer staging manual. 7th ed. New York: Springer, 2010.
4. Sardanelli F, Boetes C, Borisch B, et al. Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer.* 2010;46(8):1296-316.
5. Harms K, Wittekind C. Prognosis of women with pT4b breast cancer: the significance of this category in the TNM system. *Eur J Surg Oncol.* 2009;35(1):38-42.
6. Wiggett WS, Louw M, Karusseit VO. The histology of peau d'orange in breast cancer – what are the implications for surgery? *S Afr J Surg.* 2012;50(3):75-8.
7. Güth U, Singer G, Schötzau A, et al. Scope and significance of non-uniform classification practices in breast cancer with non-inflammatory skin involvement: a clinicopathologic study and an international survey. *Ann Oncol.* 2005;16(10):1618-23.
8. Silverman D, Ruth K, Sigurdson ER, et al. Skin involvement and breast cancer: are T4b lesions of all sizes created equal? *J Am Coll Surg.* 2014;219(3):534-44.
9. Zucali R, Kenda R. Small Size-T4 Breast-Cancer. Natural History and Prognosis. *Tumori.* 1981;67(3):225-30.
10. Güth U, Wight E, Schötzau A, et al. A new approach in breast cancer with non-inflammatory skin involvement. *Acta Oncol.* 2006;45(5):576-83.
11. Mateo AM, Mazor AM, DeMora L, et al. Patterns of Care and Efficacy of Chemotherapy and Radiotherapy in Skin-Involved Breast Cancers of All Sizes. *Clin Breast Cancer.* 2019;19(4):292-303.

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.04.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 08.10.2021



Итоги обсуждения вопросов оптимального планирования терапии метастатического HER2-негативного рака молочной железы: место ингибиторов CDK4/6 и ингибиторов PARP

Результаты интерактивных образовательно-дискуссионных мероприятий на базе платформы «Онкофорум», проведенных компанией «Пфайзер» при поддержке компании «ТС Онкологджи»

Аннотация

Для обсуждения особенностей применения ингибиторов CDK4/6 и ингибиторов PARP, а также их места в стратегии лекарственной терапии пациенток с HR+/HER2- метастатическим раком молочной железы (мПМЖ) и BRCA-ассоциированным HER2- мПМЖ в современных условиях Российской Федерации компанией «Пфайзер» при поддержке компании «ТС Онкологджи» было проведено 3 региональных интерактивных образовательно-дискуссионных мероприятия на базе платформы «Онкофорум». В работе онкофорумов приняли участие 35 специалистов федеральных и региональных онкологических центров из 7 федеральных округов. В обзоре представлены итоги обсуждения участниками онкофорумов практических вопросов, связанных с определением оптимальных профилей пациенток с HR+/HER2- мПМЖ и BRCA-ассоциированным HER2- мПМЖ для назначения CDK4/6-ингибиторов и PARP-ингибиторов, с оценкой доступных данных эффективности и профилей переносимости для каждого из CDK4/6-ингибиторов и PARP-ингибиторов и их влияния на выбор определенного препарата, а также возможностей и особенностей обеспечения ингибиторами CDK4/6 пациенток с HR+/HER2- мПМЖ и ингибиторами PARP – пациенток с gBRCA-ассоциированным HER2- мПМЖ в различных регионах РФ.

Ключевые слова: HR+/HER2- метастатический рак молочной железы, ингибиторы CDK4/6, палбоциклиб, BRCA-ассоциированный метастатический рак молочной железы, PARP-ингибиторы, талазопариб

Для цитирования: Итоги обсуждения вопросов оптимального планирования терапии метастатического HER2-негативного рака молочной железы: место ингибиторов CDK4/6 и ингибиторов PARP. Современная Онкология. 2021; 23 (3): 470–476. DOI: 10.26442/18151434.2021.3.201122

NEWS

Place of CDK 4/6 and PARP inhibitors in the modern treatment approach of HER2-negative breast cancer

Results of the educational and discussion events based on the "OncoForum" platform, organized by Pfizer with the support of TS Oncology

Abstract

Three educational and discussion events with 35 key specialists from federal and regional cancer centers representing 7 federal districts were organized by Pfizer with the support of TS Oncology. The events were organized on the basis of the "OncoForum" platform (virtual platform developed and operated by TS Oncology). Experts shared their opinion on CDK4/6 inhibitors and PARP inhibitors place in the optimal therapy strategy for patients with HR+/HER2- metastatic breast cancer (mBC) and BRCA-associated HER2- mBC in Russia. This review presents results of the discussions on practical aspects of defining the optimal profiles of patients with HR+/HER2- mBC and BRCA-associated HER2- mBC for using CDK4/6 inhibitors and PARP inhibitors, evaluating the efficacy data and toxicity profiles for each of the CDK4/6 inhibitors and PARP inhibitors, as well as market access specificities for CDK4/6 inhibitors to patients with HR+/HER2- mBC and PARP inhibitors to patients with gBRCA-associated HER2- mBC in different regions of the Russian Federation.

Keywords: HR+/HER2-negative metastatic breast cancer, CDK4/6 inhibitors, palbociclib, BRCA1/2-mutated HER2-negative metastatic breast cancer, PARP inhibitors, talazoparib

For citation: Place of CDK 4/6 and PARP inhibitors in the modern treatment approach of HER2-negative breast cancer. Journal of Modern Oncology. 2021; 23 (3): 470–476. DOI: 10.26442/18151434.2021.3.201122

В 2020 г. диагноз «рак молочной железы» (РМЖ) был установлен приблизительно у 2,3 млн человек, при этом около 0,7 млн умерли от этого заболевания, большая часть – вследствие распространенного (метастатического) процесса. Метастатический РМЖ (мРМЖ) остается неизлечимым заболеванием с медианой продолжительности жизни 3 года и 5-летней выживаемостью лишь 25% пациентов на фоне стандартных вариантов терапии (рис. 1) [1, 2].

За последние 10–15 лет в связи с появлением новых препаратов и их комбинаций ситуация кардинально изменилась: онкологи стали говорить о более длительном контроле заболевания и, соответственно, значимом увеличении продолжительности жизни с сохранением ее качества [3].

В частности, внедрение в клиническую практику ингибиторов циклинзависимых киназ (CDK4/6) изменило стандарты лечения первых 2 линий люминального HER2-негативного (HER2-) мРМЖ, доля которого составляет 60–70% всех случаев мРМЖ [4–6].

Ингибиторы PARP внесли существенные поправки в клинические результаты терапии gBRCA-ассоциированного мРМЖ, доля которого составляет до 6% всех пациенток с РМЖ [7–10].

Можно уверенно говорить о том, что инновационная терапия с включением ингибиторов CDK4/6 и PARP карди-

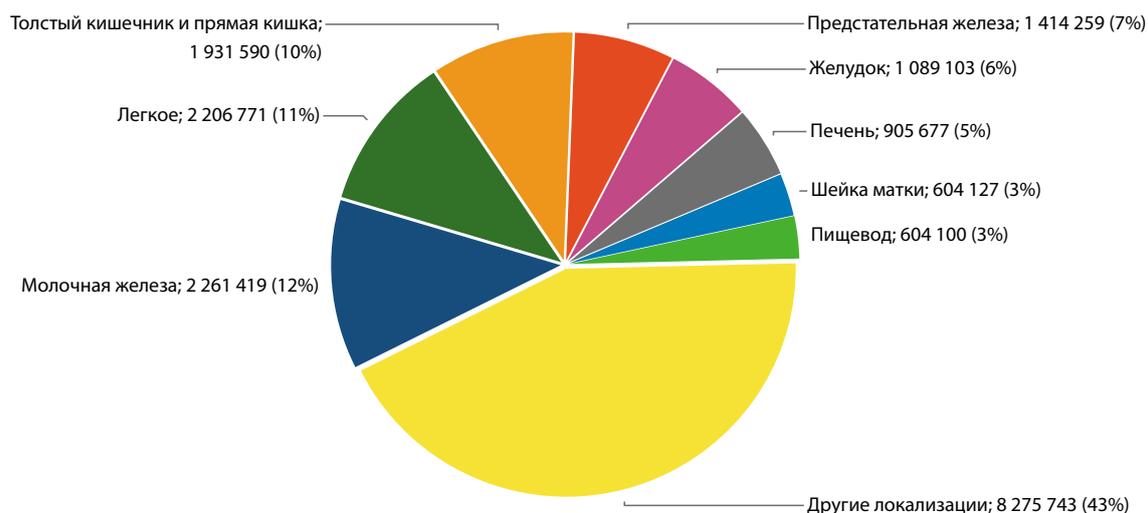
нально изменила парадигму лечения больных HR+/HER2- и gBRCA-ассоциированным мРМЖ.

Для изучения особенностей применения CDK4/6 и PARP-ингибиторов, а также с целью оптимального выбора стратегии лекарственной терапии для пациенток с HR+/HER2- мРМЖ и BRCA-ассоциированным HER2- мРМЖ в современных условиях Российской Федерации компанией «Пфайзер» были проведены 3 региональных интерактивных образовательно-дискуссионных мероприятия на базе платформы «Онкофорум» (виртуальной площадки, созданной и поддерживаемой компанией «ТС Онколожки»). В работе онкофорумов приняли участие 35 специалистов федеральных и региональных онкологических центров из 7 федеральных округов. В ходе мероприятий участники поделились мнением и собственным опытом по следующим практическим вопросам:

- имеющиеся на местах ограничения в применении ингибиторов CDK4/6 в 1–2-й линии терапии HR+/HER2- мРМЖ;
- определение оптимальных путей обеспечения пациентов препаратами ингибиторов CDK4/6;
- определение профилей переносимости для каждого из CDK4/6-ингибиторов и их влияние на выбор препарата;
- определение профилей пациенток, получающих ингибиторы CDK4/6;

Рис. 1. РМЖ в мире (Globocan, 2020).
Fig. 1. Breast cancer in the world (Globocan, 2020).

Количество новых случаев онкологических заболеваний в 2020 г., мужчины и женщины, все возрастные группы



Смертность от онкологических заболеваний в 2020 г., мужчины и женщины, все возрастные группы

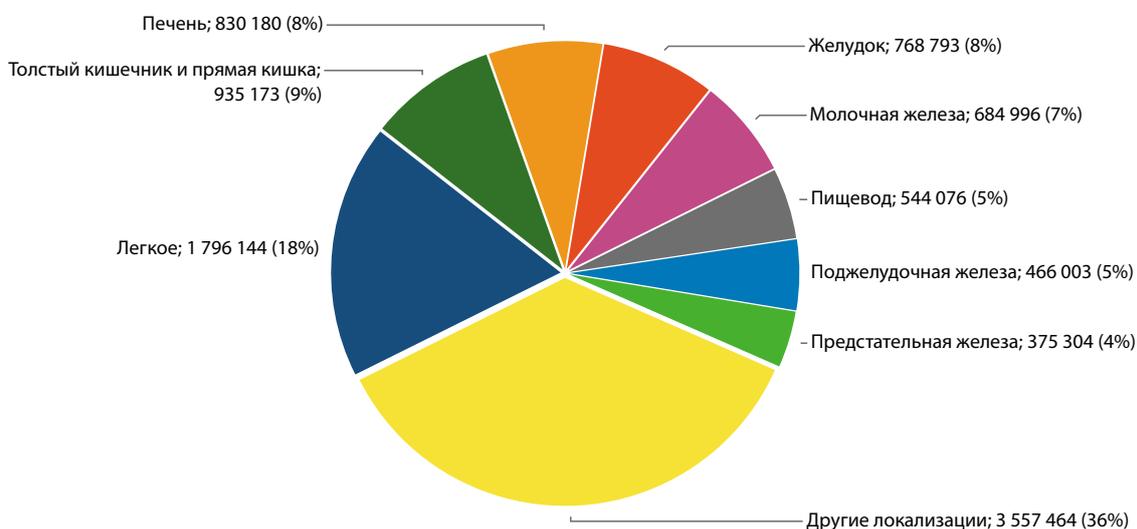


Таблица 1. РКИ ингибиторов CDK4/6 + нИА в 1-й линии ГТ (непрямое сравнение)
Table 1. Randomized clinical trials of CDK4/6 inhibitors + non-steroidal aromatase inhibitors in the 1st line of hormone therapy (indirect comparison)

	Постменопауза			Пре-/перименопауза
	PALOMA-2 (n=666) [11, 12]	MONARCH-3 (n=493) [13]	MONALEESA-2 (n=668) [14]	MONALEESA-7 (n=672) [15, 16]
Комбинация лечения	Палбоциклиб + летрозол (n=444)	Абемациклиб + нИА (n=328)	Рибоциклиб + летрозол (n=334)	Рибоциклиб + нИА/тамоксифен + гозерилин (n=335)
Медиана возраста, лет	62	63	62	43
Популяция	De novo Поздний рецидив Ранний рецидив (22%)	De novo Поздний рецидив	De novo Поздний рецидив Ранний рецидив (1,2%)	De novo Поздний рецидив Ранний рецидив (30%) ≤1 линии ХТ (14%)
Медиана ВБП, мес ОР	27,6 vs 14,5 0,56	28,1 vs 14,8 0,54	25,3 vs 16,0 0,57	23,8 vs 13,0 0,55
Медиана ОВ, мес ОР	Данные незрелые	Данные незрелые	Данные незрелые	НД vs 40,9 0,71

Примечание: нИА – нестероидные ингибиторы ароматазы, ВБП – выживаемость без прогрессирования, ОВ – общая выживаемость, ОР – отношение рисков (отношение риска события в определенный момент времени в одной группе по сравнению с другой группой), НД – не достигнуто.

Таблица 2. РКИ ингибиторов CDK4/6 + фулвестрант у пациентов, получавших предшествующую терапию (непрямое сравнение)
Table 2. Randomized clinical trials of CDK4/6 inhibitors + fulvestrant in patients receiving prior therapy (indirect comparison)

	PALOMA-3 (n=521) [17, 18]	MONARCH-2 (n=669) [19, 20]	MONALEESA-3 (n=726) [21, 22]
Комбинация лечения	Палбоциклиб + фулвестрант (n=347)	Абемациклиб + фулвестрант (n=446)	Рибоциклиб + фулвестрант (n=484)
Статус менопаузы	Пре-/пери-/постменопауза	Пре-/пери-/постменопауза	Постменопауза
Пре-/перименопауза	21%	16%	0
Популяция	De novo (0%) Ранний рецидив (21%) ≥2 линий ГТ (79%), включая ≥3 линий – 35%	De novo (0%) Ранний рецидив 2-я линия ГТ (38%)	De novo (20%) Поздний/ранний рецидив (57%) 2-я линия ГТ (23%)
Предшествующая ХТ мРМЖ	34% получали 1 линию ХТ	Не допускалась	Не допускалась
Медиана ВБП, мес ОР	11,2 vs 4,6 0,50	16,4 vs 9,3 0,55	20,5 vs 12,8 0,57
Медиана ОВ, мес ОР	34,9 vs 28,0 0,81 (стратифицированный)	46,7 vs 37,3 0,76	НД vs 40,0 0,72

- определение профилей безопасности ингибиторов PARP при gBRCA-ассоциированном HER2- мРМЖ;
- определение профилей пациенток, получающих ингибиторы PARP;
- возможности обеспечения пациенток с gBRCA-ассоциированным HER2- мРМЖ ингибиторами PARP в регионах;
- требования мониторинга нежелательных явлений (НЯ) для контроля безопасности длительного приема ингибиторов CDK4/6 и PARP.

Все участники онкофорумов отметили, что CDK4/6 и PARP-ингибиторы должны являться неотъемлемой частью современного лечения мРМЖ в соответствии с зарегистрированными показаниями. Все специалисты были единодушны в том, что правильное определение характеристик пациенток для применения этих групп препаратов, а также точное понимание особенностей профилей токсичности для каждого из них позволяют оптимизировать тактику лечения начиная с ранних этапов и сохранить качество жизни пациенток с мРМЖ.

По мнению большинства специалистов, в настоящее время в РФ сохраняются проблемы финансового и административно-организационного характера, ограничивающие назначение ингибиторов CDK4/6 и ингибиторов PARP в необходимом объеме. В то же время очевидно, что имеется и тенденция к улучшению ситуации по обеспечению пациентов данными препаратами.

HR+/HER2- мРМЖ

Доступные данные регистрационных клинических исследований (РКИ) ингибиторов CDK4/6 в сочетании с гормонотерапией (ГТ) в лечении HR+/HER2- мРМЖ демонстрируют очень близкие результаты в отношении снижения риска прогрессирования и смерти (табл. 1, 2). По мнению экспертов онкофорумов, несмотря на отсутствие прямых сравнительных исследований между различными ингибиторами CDK4/6, эффективность этих препаратов при назначении в рамках 1–2-й линии терапии HR+/HER2- мРМЖ можно считать сопоставимой. Важно учитывать различия в популяции пациентов, включенных в РКИ различных ингибиторов CDK4/6, поскольку они оказывают значимое влияние на абсолютные показатели эффективности.

Таким образом, комбинация ингибиторов CDK4/6 и ГТ должна быть рекомендована для широкой популяции пациенток в качестве стандарта 1–2-й линий лечения HR+/HER2- мРМЖ с учетом данных РКИ, подгрупповых анализов, положений международных и национальных клинических рекомендаций [4–6, 23], так как она обеспечивает наилучшие клинические результаты по сравнению со стандартными вариантами лечения. Однако, сопоставляя данные по статистике применения ингибиторов CDK4/6 у пациенток с HR+/HER2- мРМЖ в зарубежной и отечественной реальной практике, следует отметить, что в РФ частота использования этих препаратов в 1-й линии терапии в 2,25 раза ниже.

Таблица 3. Управляемый контроль безопасности терапии ингибиторами CDK4/6¹⁻³
Table 3. Guided safety monitoring of CDK4/6 inhibitor therapy¹⁻³

Палбоциклиб								
	Цикл 1		Цикл 2		Циклы 3–6	Циклы 6+	По показаниям	
	День 1 ¹	День 15	День 1	День 15	День 1	День 1		
ОАК	✓	✓	✓	✓	✓	✓*	✓	
Рибоциклиб								
	Цикл 1		Цикл 2		Циклы 3–6	Циклы 6+	По показаниям	
	День 1 ¹	День 14	День 1	День 14	День 1	День 1		
ОАК	✓	✓	✓	✓	✓		✓	
ЭКГ	✓	✓	✓				✓	
Электролиты крови	✓		✓		✓		✓	
АЛТ/АСТ/общий билирубин	✓	✓	✓	✓	✓		✓	
Абемациклиб								
	Месяц 1			Месяц 2		Месяц 3	Месяц 4	По показаниям
	День 1 ¹	Неделя 2	Неделя 4	Неделя 6	Неделя 8	Неделя 12	Неделя 16	
ОАК	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
АЛТ/АСТ/общий билирубин	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

Примечание. ЭКГ – электрокардиография, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза;
¹для пациентов, у которых в течение первых 6 циклов уровень нейтропении не превышал 1–2-й степени, контроль ОАК проводят каждые 3 мес в начале цикла и по показаниям¹.

В реальной клинической практике РФ в 1-й линии ингибиторы CDK4/6 назначают только 35% врачей [24] по сравнению с 79% специалистов за рубежом [25]. Очевидно, что данная ситуация связана не только со сложностями финансового и административного характера, но и с сохранением привычных подходов к лечению HR+/HER2- мРМЖ. Это уменьшает шанс оставшихся «за бортом» больных HR+/HER2- мРМЖ на наиболее эффективное сегодня лечение. По мнению специалистов, следует изменить подход к выбору пациентов, и вместо вопроса о том, каким пациенткам он должен назначить терапию ингибиторами CDK4/6, врач должен задуматься: кому он не может назначить терапию комбинацией ГТ и ингибитора CDK4/6? Это альтернативный и более гибкий подход специалиста, исключающий указанное лечение только у групп пациенток с висцеральным кризом и высоким риском рефрактерности к терапии.

Эксперты отметили значимые медицинские критерии, которые могут определять выбор конкретного ингибитора CDK4/6 с учетом соотношения пользы и потенциального риска терапии: ECOG-статус, возраст больных и коморбидность, сроки рецидива и прогрессирования, предельность и комплаентность пациенток, статус гематологических показателей, индивидуальная переносимость.

Эксперты подтвердили, что в своей клинической практике они опираются как на результаты РКИ, так и на личный опыт. «На мой выбор определенного ингибитора CDK4/6 влияет несколько факторов: какое лечение получала до этого пациентка (какая это линия терапии), какие сопутствующие заболевания имеются в анамнезе у пациентки, статус ECOG», – поделился один из участников онкофорумов.

По словам другого эксперта, «в выборе ингибитора CDK4/6 играют роль сопутствующая патология (кардиальная, гепатобилиарная и т.д.), предыдущие линии терапии, распространенность процесса, возможность контроля анализов и ЭКГ».

Таким образом, важная роль в выборе ингибитора CDK4/6 для каждой конкретной пациентки принадлежит оценке потенциальных рисков в отношении безопасности. Ингиби-

торы CDK4/6 различаются по профилю переносимости и требуют разных видов обязательного лабораторного и инструментального мониторинга для управления безопасностью терапии¹⁻³. Возможности реализации требований мониторинга на местах в обязательном порядке должны быть учтены специалистами (табл. 3).

По мнению большинства экспертов, преимуществом обладает тот препарат, который предполагает наименьшие затраты на мониторинг – как временные, так и финансовые. В случае палбоциклиба требуется только один вид инструментального лабораторного мониторинга для назначения и контроля терапии – общий анализ крови (ОАК). «При проведении терапии в дневном стационаре объем исследований при мониторинговании не так принципиален, но у нас имеется возможность выдачи препаратов по льготе, и, соответственно, чем уже профиль мониторинга, тем проще контролировать пациента дистанционно... Здесь приоритет – палбоциклиб», – считает один из экспертов.

Эксперты подчеркивают необходимость комплексной диагностики НЯ и в случае необходимости – консультации и взаимодействия с врачами смежных специальностей (мультидисциплинарный подход), что позволит незамедлительно откорректировать терапию с редуцированием дозы препарата или контролируруемыми временными перерывами.

На решение в пользу выбора того или иного ингибитора CDK4/6 также может повлиять доступность выбранной терапии, сопряженная с возможностями регионального бюджета и организационными особенностями на местах в регионах.

Многие эксперты считают, что оптимальный вариант обеспечения пациентов препаратами – это получение их через региональную льготу; данная задача успешно решается в ряде регионов. В настоящее время ингибиторы CDK4/6 включены в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов и перечень медицинских препаратов, назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций. В связи с этим препараты стали доступнее для большего числа российских пациентов, нуждающихся в качественной терапии.

¹Инструкция по медицинскому применению Итулси. ЛП-003878 от 09.06.2020.

²Инструкция по медицинскому применению Рисарг. ЛП-004670 от 26.08.2020.

³Инструкция по медицинскому применению Зенлистик. ЛП-005715 от 10.06.2021.

BRCA-ассоциированный HER2- мРМЖ

Участники онкофорумов отмечают, что наследственные мутации в генах BRCA традиционно соотносят с тройным негативным (ТН) фенотипом мРМЖ, что определяет и ожидаемую пользу от назначения ингибиторов PARP именно у этой категории пациенток. При этом не следует забывать, что наличие наследственных мутаций в генах BRCA встречается примерно у 5% больных с люминальным фенотипом мРМЖ, доля которого среди всех форм РМЖ максимальна. Данный аспект необходимо учитывать при планировании последовательной лекарственной терапии BRCA-ассоциированного HR+/HER2- мРМЖ [26].

В целом включение ингибиторов PARP в алгоритм лечения пациенток с gBRCA+ HER2- мРМЖ, по мнению экспертов, целесообразно в ранних линиях терапии (в первую очередь для ТН мРМЖ), до использования химиотерапии (ХТ), особенно препаратами производных платины. Исходя из реального клинического опыта экспертов, в случае решения использовать ингибиторы PARP после препаратов производных платины назначать их следует не ранее чем через 2 мес после завершения курса ХТ. У пациенток с BRCA-ассоциированным HER2- мРМЖ наибольшую клиническую пользу от назначения ингибиторов PARP участники онкофорумов ожидают при наличии неблагоприятных факторов прогноза: молодой возраст, висцеральное метастазирование, поражение центральной нервной системы и болевой синдром.

Важным практическим вопросом является выбор оптимальной последовательности для ингибиторов CDK4/6 и ингибиторов PARP в лечении BRCA-ассоциированного HR+/HER2- мРМЖ. Эксперты пришли к выводу, что для подавляющего большинства пациенток оптимальным выбором 1–2-й линии терапии должна быть комбинация ингибитора CDK4/6 и ГТ. По их мнению, только те пациентки, у которых исчерпаны возможности ГТ либо имеется доказанная гормонорезистентность, должны быть рассмотрены в качестве кандидатов на терапию ингибиторами PARP.

Участники онкофорумов были единодушны в том, что «пациентки с люминальным BRCA-ассоциированным мРМЖ имеют большой диапазон возможностей для планирования терапии при условии отсутствия висцерально-

го криза», в то время как «для ТН BRCA-ассоциированного мРМЖ ингибиторы PARP – это терапия выбора, учитывая ограниченность доступных эффективных режимов».

Обсуждая различия в профиле пациентов для назначения каждого из ингибиторов PARP (талазопариб и олапариб), зарегистрированных в РФ, на основании данных исследований EMBRACA и OlympiAD, аудитория экспертов пришла к выводу о том, что оба клинических исследования проводились в схожих популяциях пациентов и показали убедительные результаты эффективности этих целевых препаратов по сравнению со стандартной ХТ. Однако специалисты отметили, что по сравнению с РКИ олапариба (OlympiAD) в РКИ талазопариб (EMBRACA) были включены клинически более тяжелые и сложные категории пациентов – со статусом ECOG 2, получавшие до 3 линий предшествующей ХТ включительно, с коротким интервалом (от 6 мес) после окончания предшествующего неoadъювантного лечения препаратами производных платины. Подгрупповой анализ в исследовании EMBRACA также продемонстрировал достоверное преимущество талазопариб по сравнению со стандартной ХТ во всех группах пациентов, независимо от линии терапии, биологического подтипа опухоли (ТН или HR+), типа герминальной мутации BRCA (BRCA1 или BRCA2) и наличия метастатического поражения центральной нервной системы.

В рамках своих РКИ ингибиторы PARP продемонстрировали предсказуемый и управляемый профиль токсичности [9, 10, 27]. На основании собственного, пока зачастую небольшого опыта применения ингибиторов PARP участники отметили, что НЯ контролируются временным перерывом в терапии или редукцией доз препаратов. Наиболее значимым НЯ на фоне терапии ингибиторами PARP является анемия, которая требует внимания со стороны врача в виде регулярного контроля ОАК и при необходимости – готовности к проведению заместительной гемотрансфузии.

В настоящее время включение новых современных препаратов в российские клинические рекомендации [4, 5] будет способствовать неуклонному росту опыта специалистов в использовании ингибиторов CDK4/6 и ингибиторов PARP в реальной клинической практике в РФ.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Globocan 2020 data sheets. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf>. Accessed: 15.09.2021.
2. Cardoso F, Spence D, Mertz S, et al. Global analysis of advanced/metastatic breast cancer: Decade report (2005–2015). *Breast*. 2018;39:131-8. DOI:10.1016/j.breast.2018.03.002
3. Hattori M, Iwata H. Advances in treatment and care in metastatic breast cancer (MBC): Are there MBC patients who are curable? *Chin Clin Oncol*. 2018;7(3):23.
4. Рекомендации Российского общества онкомаммологов: «Золотой стандарт» диагностики и лечения рака молочной железы. 2021, вер. 2.0. Режим доступа: http://www.abvpress.ru/project/www.abvpress.ru/KR_ROOM_2021_Zolotoy_standart_NEW.pdf. Ссылка активна на 15.09.2021 [Rekomendatsii Rossiiskogo obshchestva onkonnammologov: "Zolotoi standart" diagnostiki i lecheniia raka molochnoi zhelezy. 2021, ver. 2.0. Available at: http://www.abvpress.ru/project/www.abvpress.ru/KR_ROOM_2021_Zolotoy_standart_NEW.pdf. Accessed: 15.09.2021 (in Russian)].
5. Клинические рекомендации Минздрава России. Рак молочной железы. 2021 (KR379). Режим доступа: http://cr.rosminzdrav.ru/clin_recomend. Ссылка активна на 15.09.2021 [Klinicheskie rekomendatsii Minzdrava Rossii. Rak molochnoi zhelezy. 2021 (KR379). Available at: http://cr.rosminzdrav.ru/clin_recomend. Accessed: 15.09.2021 (in Russian)].
6. NCCN Guidelines. Breast cancer, Version 5.2021 – June 28, 2021. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf. Accessed: 15.09.2021.
7. Keung MYT, Wu Y, Vadgama JV. PARP Inhibitors as a Therapeutic Agent for Homologous Recombination Deficiency in Breast Cancers. *J Clin Med*. 2019;8(4):435. DOI:10.3390/jcm8040435
8. Poggio F, Bruzzone M, Ceppi M, et al. Single-agent PARP inhibitors for the treatment of patients with BRCA mutated HER2-negative metastatic breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *ESMO Open*. 2018;3(4):e000361. DOI:10.1136/esmoopen-2018-000361
9. Robson ME, Tung N, Conte P, et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2019;30(4):558-66.
10. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. *N Engl J Med*. 2018;379(8):753-63.
11. Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(20):1925-36. DOI:10.1056/NEJMoa1607303
12. Rugo HS, Finn RS, Diéras V, et al. Palbociclib Plus Letrozole as First-line Therapy in Estrogen Receptor Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer With Extended Follow-up. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;174(3):719-29. DOI:10.1007/s10549-018-05125-4
13. Johnston S, Martin M, Di Leo A, et al. MONARCH 3 Final PFS: a Randomized Study of Abemaciclib as Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *NPI Breast Cancer*. 2019;5:5. DOI:10.1038/s41523-018-0097-z
14. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol*. 2018;29(7):1541-7. DOI:10.1093/annonc/mdy155
15. Tripathy D, Im SA, Colleoni M, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): A randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(7):904-15. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30292-4
16. Im SA, Lu YS, Bardia A, et al. Overall Survival With Ribociclib Plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(4):307-16. DOI:10.1056/NEJMoa1903765



Для широкой популяции пациентов с HR+/HER2- мРМЖ¹

СИЛА, КОТОРОЙ МОЖНО ДОВЕРЯТЬ

ПРЕ-/ПЕРИ- И ПОСТМЕНОПАУЗА¹

ПЕРВАЯ И ПОСЛЕДУЮЩИЕ ЛИНИИ¹⁻⁴

УПРАВЛЕНИЕ ТЕРАПИЕЙ ПОД КОНТРОЛЕМ ОАК¹

ОДНА КАПСУЛА В ДЕНЬ¹

PALOMA-2²

Рандомизированное двойное слепое исследование III фазы (N=666)

ИТУЛСИ + ингибитор ароматазы в постменопаузе в 1-й линии терапии
27,6 месяца мВБП³

PALOMA-3⁴

Рандомизированное двойное слепое исследование III фазы (N=521)

ИТУЛСИ + фулвестрант после прогрессии на предшествующей терапии
в 2 раза снижает риск прогрессирования, улучшая продолжительность⁵ и качество жизни⁶

HR+/HER2- мРМЖ = местнораспространенный или метастатический рак молочной железы положительный по гормональным рецепторам (HR+), отрицательный по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2-); ОАК = общий анализ крови; мВБП = медиана выживаемости без прогрессирования

¹Женщинам в пре- или перименопаузе должны назначаться агонисты лютеинизирующего гормона – рилизинг гормона¹

Список литературы: 1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Итулси от 09.06.2020 (регистрационное удостоверение лекарственного препарата для медицинского применения ЛП-003878 от 14.11.2019). 2. Finn et al. N Engl J Med 2016;375:1925-36. 3. Rufo H, et al. Breast Cancer Res Treat. 2019; 174(3):719-729. 4. Cristofani M, et al. Lancet Oncol. 2016;17(4):425-439. 5. Turner NC, et al. N Engl J Med. 2018;379(20):1926-1936. 6. Harbeck N, et al. Annals of Oncology 27: 1047-1054, 2016.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ИТУЛСИ

Регистрационный номер: ЛП-003878. **Международное непатентованное название:** палбоциклиб. **Лекарственная форма:** капсулы. **Состав:** 1 капсула содержит: Действующее вещество: палбоциклиб 75 мг, 100 мг, 125 мг. **Фармакотерапевтическая группа:** ингибитор протеинкиназы. **Код АТХ:** L01XE33. **Показания к применению:** Препарат Итулси показан для лечения местнораспространенного или метастатического рака молочной железы положительного по гормональным рецепторам (HR+), отрицательного по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2-) в комбинации с ингибитором ароматазы в качестве 1-й линии терапии или фулвестрантом у пациентов с прогрессирующим заболеванием после эндокринной терапии. **Противопоказания:** • повышенная чувствительность к палбоциклибу и другим компонентам препарата; • необходимость в проведении гемодиализа (применение при данном состоянии не изучалось); • беременность и период грудного вскармливания (надлежащих и строго контролируемых исследований не проводилось); • детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не установлены). **С осторожностью:** Препарат Итулси следует применять с осторожностью у пациентов с дефицитом лактазы, непереносимостью лактозы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией, а также у пациентов с умеренным и тяжелым нарушением функции печени и с тяжелым нарушением функции почек. Следует избегать одновременного приема палбоциклиба с мощными индукторами и ингибиторами изофермента CYP3A, а также ингибиторами протонной помпы (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»). **Способ применения и дозы:** Препарат Итулси следует принимать внутрь вместе с пищей, приблизительно в одно и то же время каждый день. Капсулы следует проглатывать целиком (не разжевывая, не разламывая и не открывая их перед проглатыванием). Нельзя проглатывать капсулы, если они разломаны, имеют трещины или их целостность нарушена иным образом. Рекомендуемая схема приема: 125 мг один раз в сутки в течение 21 дня с последующим перерывом на 7 дней (схема 3/1) (таким образом, полный цикл составляет 28 дней). В сочетании с ингибитором ароматазы в соответствии с режимом дозирования, указанным в инструкции по применению конкретного препарата, или

с фулвестрантом в дозе 500 мг, внутримышечно в 1, 15 и 29 день и далее 1 раз в месяц. У женщин в пре- или перименопаузе и у мужчин терапию необходимо комбинировать с назначением агониста лютеинизирующего гормона – рилизинг гормона (ЛРГГ). Терапию продолжают до тех пор, пока наблюдается положительный эффект от лечения. При развитии рвоты или пропуске дозы не следует принимать дополнительную дозу препарата, а принять следующую дозу в обычное для нее время. **Модификация дозы:** Модификация дозы препарата Итулси рекомендуется с учетом индивидуальной безопасности и переносимости. Лечение некоторых нежелательных реакций может потребовать временного прекращения приема препарата/переноса приема на более поздний срок и/или снижения дозы, либо полной отмены препарата в соответствии с графиком снижения дозы, приведенным в полной инструкции по медицинскому применению (также см. разделы «Особые указания» и «Побочное действие»). Перед применением необходимо внимательно изучить полную инструкцию по применению лекарственного препарата для медицинского применения. **Побочное действие:** Следующие побочные явления отмечались очень часто (≥ 1/10) и часто (≥ 1/100 и < 1/10): очень часто – инфекции, нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения, анемия; пониженный аппетит; головная боль; стоматит; тошнота; диарея; рвота; запор; сыпь; алопеция; утомляемость; общая слабость; гипертермия; часто – нечеткость зрения, увеличение слезотечения, сухость глаз; дисгевзия; интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ, пневмонит), носовое кровотечение, сухость кожных покровов, общая слабость, гипертермия, увеличение АЛТ, увеличение АСТ. **Передозировка:** Антidot палбоциклиба неизвестен. Медицинская помощь при передозировке препаратом Итулси должна включать общую поддерживающую терапию. **Условия хранения:** Хранить при температуре не выше 30°C. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 3 года. **Полная информация** представлена в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Итулси от 09.06.2020 (регистрационное удостоверение лекарственного препарата для медицинского применения ЛП-003878 от 14.11.2019).

17. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(4):425-39. DOI:10.1016/S1470-2045(15)00613-0
18. Turner NC, Slamon DJ, Ro J, et al. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(20):1926-36.
19. Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2 – Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J Clin Oncol.* 2017;35(25):2875-84. DOI:10.1200/JCO.2017.73.7585
20. Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, et al. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy – MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2020;6(1):116-24. DOI:10.1001/jamaoncol.2019.4782
21. Slamon D, Neven P, Chia S, et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol.* 2018;36(24):2465-72. DOI:10.1200/JCO.2018.78.9909
22. Slamon D, Neven P, Chia S, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(6):514-24.
23. Стенина М.Б., Жукова Л.Г., Королева И.А., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2020;10(3s2). Режим доступа: <https://www.rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2020/2020-09.pdf>. Ссылка активна на 15.09.2021 [Stenina MB, Zhukova LG, Koroleva IA, et al. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniiu raka molochnoi zhelezy. Zlokachestvennye opukholi: Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO. 2020;10(3s2). Available at: <https://www.rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2020/2020-09.pdf>. Accessed: 15.09.2021 (in Russian)].
24. Артамонова Е.В., Коваленко Л.В., Болотина М.Б., и др. Ингибиторы CDK 4/6 в терапии метастатического рака молочной железы. Выбор оптимальной терапии эстроген-рецептор-положительного HER2-отрицательного метастатического рака молочной железы: общероссийский анализ предпочтений врачей («Прометей») – первые результаты опроса. *Опухоль женской репродуктивной системы.* 2020;16(3):37-45 [Artamonova EV, Kovalenko LV, Bolotina MB, et al. Ingibitory CDK 4/6 v terapii metastaticheskogo raka molochnoi zhelezy. Vybora optimal'noi terapii estrogen-retseptor-polozhitel'nogo HER2-otritsatel'nogo metastaticheskogo raka molochnoi zhelezy: obshcherossiiskii analiz predpochtenii vrachei ("Prometei") – pervye rezul'taty oprosa. *Opukholi zhenskoi reproduktivnoi sistemy.* 2020;16(3):37-45 (in Russian)].
25. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol.* 2020;31(12):1623-49.
26. Tung N, Lin NU, Kidd J, et al. Frequency of germline mutations in 25 cancer susceptibility genes in a sequential series of patients with breast cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34(13):1460-8.
27. Hennes ER, Dow-Hillgartner EN, Bergsbaken JJ, Piccolo JK. PARP-inhibitor potpourri: A comparative review of class safety, efficacy, and cost. *J Oncol Pharm Pract.* 2020;26(3):718-29.



OMNIDOCTOR.RU

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.09.2021
 Статья принята к печати / The article approved for publication: 08.10.2021



Кабазитаксел в лечении метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы

Н.А. Огнерубов✉

ФГБОУ ВО «Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина», Тамбов, Россия;
ГБУЗ «Тамбовский областной онкологический диспансер», Тамбов, Россия

Аннотация

Рак предстательной железы в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями занимает 4-е место, что составляет 7,3%. В 2020 г. в мире было выявлено 1 414 259 новых случаев, за этот же период умерли 375 304 человека. В последние десятилетия отмечается значительный рост числа случаев метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы (мКРРПЖ). В настоящее время не существует единого мнения по выбору оптимальной тактики лечения. Для этих целей предложены различные лечебные опции. Однако режимы и последовательность их применения являются спорными и далеки от решения. Целью данного обзора является анализ исследований, посвященных применению кабазитаксела в лечении мКРРПЖ. История применения таксанов при распространенном и метастатическом раке предстательной железы берет начало в 2004 г., когда Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США зарегистрировало доцетаксел в качестве терапии 1-й линии при метастатическом раке предстательной железы. В 2010 г. появился новый таксан II поколения – кабазитаксел, показавший активность при развитии кастрационной резистентности. Он продемонстрировал высокую противоопухолевую активность и значимую эффективность при прогрессировании на фоне лечения доцетакселом и ингибиторами рецепторов андрогена. В настоящее время анализу доступны результаты ряда рандомизированных клинических исследований, посвященных различным аспектам лечебной тактики при мКРРПЖ. Однако их данные и особенно клиническая польза неоднозначны, а порой и противоречивы. В обзоре приведены результаты научных изысканий, международных клинических исследований, касающихся различных аспектов мКРРПЖ, в особенности выбора современной оптимальной лечебной тактики.

Ключевые слова: метастатический рак предстательной железы, кастрационно-резистентный рак предстательной железы, химиотерапия, кабазитаксел

Для цитирования: Огнерубов Н.А. Кабазитаксел в лечении метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы. Современная Онкология. 2021; 23 (3): 477–488. DOI: 10.26442/18151434.2021.3.201201

REVIEW

Cabazitaxel in the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer

Nikolai A. Ognerubov✉

Derzhavin Tambov State University, Tambov, Russia;
Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary, Tambov, Russia

Abstract

The incidence of prostate cancer in the structure of malignant neoplasms occupies the fourth place, it is 7.3%. 1 414 259 new cases and 375 304 deaths were estimated worldwide in 2020. In recent decades, there was a significant increase in the number of cases of metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). There is no consensus on the optimal treatment choice, nowadays. The various therapeutic options are offered for these aims. But, the regimes and the consistence of their application are problematical and far from being resolved. The aim of this review is to analyze the studies on the use of cabazitaxel in the treatment of mCRPC. The history of the taxanes application in advanced and metastatic prostate cancer dates back to 2004, when the United States Food and Drug Administration registered docetaxel as first-line therapy for patients with metastatic prostate cancer. Cabazitaxel – the new second generation taxane appeared in 2010, and showed the activity in the development of castration resistance. The drug demonstrated high antitumor activity and significant efficacy at the time of progression against the background of treatment with docetaxel and androgen receptor inhibitors. The results of the number of the randomized clinical trials associated with the various aspects of treatment tactics in mCRPC are available for the analysis, nowadays. However, these data and especially the clinical benefit are ambiguous, and sometimes contradictory. The review presents the results of the scientific researches, international clinical studies concerning the various aspects of mCRPC, in particular the choice of modern optimal treatment tactics.

Keywords: metastatic prostate cancer, castration-resistant prostate cancer, chemotherapy, cabazitaxel

For citation: Ognerubov NA. Cabazitaxel in the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. Journal of Modern Oncology. 2021; 23 (3): 477–488. DOI: 10.26442/18151434.2021.3.201201

Информация об авторе / Information about the author

✉ 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

✉ 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

Введение

Рецепторы андрогенов являются основной терапевтической мишенью при распространенном и метастатическом раке предстательной железы. С целью терапии применяют как депривацию андрогенов в виде хирургической или гормональной кастрации, так и ингибиторы рецепторов андрогена: абиратерон, энзалутамид, апалутамид, даралутамид. Андроген-депривационная терапия (АДТ) является стандартным вариантом лечения в сочетании с химиотерапией и/или ингибиторами пути рецепторов андрогена [1, 2]. Такое лечение позволяет снизить уровень простат-специфического антигена (ПСА) у 80% пациентов и достичь контроля над заболеванием в виде уменьшения размеров первичной опухоли и метастазов. Тем не менее, невзирая на достигнутые успехи, у большинства больных наблюдается прогрессирующее опухолевое процесса в виде развития метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы (мКРРПЖ). В среднем время прогрессирования составляет первые 3 года после постановки первичного диагноза [3].

В 2004 г. первым лекарственным препаратом в лечении мКРРПЖ стал доцетаксел, одобренный Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration – FDA). Комбинация доцетаксела с преднизолоном стала первой схемой, которая продемонстрировала существенное увеличение выживаемости пациентов и стала стандартом терапии 1-й линии [4]. При этом химиотерапия показана при симптоматических распространенных метастазах и быстром прогрессировании болезни.

Начиная с 2010 г. стали появляться другие препараты, такие как таксан II поколения – кабазитаксел, одобренный для лечения пациентов, которые уже получали доцетаксел [5]. Затем появились лекарственные препараты, действие которых направлено на рецепторы андрогена: абиратерона ацетат, энзалутамид, апалутамид и даралутамид, а также радиофармпрепарат радий-223 для лечения симптоматических костных метастазов при отсутствии висцеральных проявлений [6].

Проведенный ретроспективный анализ данных литературы позволил установить, что применение доцетаксела, кабазитаксела и препаратов, нацеленных на рецепторы андрогена, дает наибольший выигрыш для пациентов с мКРРПЖ. Однако рациональная последовательность их применения после доцетаксела на сегодняшний день неясна [7].

В 2020 г. FDA одобрило олапариб для лечения пациентов с мКРРПЖ с мутациями в гене *BRCA 1/2*.

Тем не менее на сегодняшний день нет убедительных доказательств того, приводит ли переход на химиотерапию 2-й линии кабазитакселем и/или применение препаратов, нацеленных на рецепторы андрогена, к лучшим результатам. Этому вопросу посвящено несколько рандомизированных исследований. В доступной литературе он изучается в немногочисленных клинических исследованиях, результаты которых рассматриваются в данном обзоре [5, 8–10].

Статистика и эпидемиология

В 2020 г., по данным Globocan, в мире зарегистрировано 1 414 259 новых случаев рака предстательной железы: в Европе – 473 344, в Азии – 371 225, в Северной Америке – 239 574, в США – 214 522, в Африке – 93 173. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями рак предстательной железы занимает 4-е место после рака молочной железы, легких и колоректального рака, при этом на его долю приходится 7,3% случаев. Численность больных раком предстательной железы, состоящих на учете 5 лет, в мире достигла 4 956 901 человека [11].

В 2020 г. максимальные показатели стандартизированной заболеваемости зарегистрированы в Северной и Восточной Европе: они составляют 83,4 и 77,6 соответственно; в Карибском регионе, Австралии и Новой Зеландии – по 75,8 (табл. 1). При этом показатель заболеваемости в мире равен 30,7 на 100 тыс. населения.

В 2020 г. в мире от рака предстательной железы умерли 375 304 человек – таким образом, он занимает 8-е место в

Таблица 1. Стандартизированные показатели заболеваемости и смертности от рака предстательной железы в мире в 2020 г. (Globocan, 2020)
Table 1. The standardized morbidity and mortality rates of prostate cancer in the world in 2020 (Globocan, 2020)

Регионы	Заболеваемость на 100 тыс. населения	Смертность на 100 тыс. населения
Северная Европа	83,4	13,0
Восточная Европа	77,6	9,8
Южная Европа	59,1	7,8
Австралия и Новая Зеландия	75,8	10,3
Карибский регион	75,8	27,9
Северная Америка	73,0	8,3
Южная Америка	62,5	13,6
Центральная Америка	43,8	11,0
Полинезия	66,2	20,5
Южная Африка	65,9	22,0
Центральная Африка	40,8	24,8
Юго-Западная Азия	13,5	5,4
Центральная Азия	6,3	3,1

структуре смертности, составляя 3,8%. Максимальное количество смертей зарегистрировано в Азии и Европе, где умерли 120 593 и 108 088 пациентов соответственно. В Африке и Северной Америке эти показатели составили 47 249 и 37 192 больных соответственно.

Стандартизированные показатели смертности в мире колеблются от 3,1 до 27,9, причем максимальная величина показателя наблюдается в Карибском регионе и в Центральной Африке, составляя 27,9 и 24,8 соответственно.

Показатель смертности в мире равен 7,7 на 100 тыс. населения [11]. Безусловно, такая смертность сопровождается большими социальными и экономическими потерями.

В России в 2019 г. в структуре онкологической заболеваемости рак предстательной железы занял 2-е место (15,7%) после рака трахеи, бронхов и легкого (16,1%), в абсолютных цифрах – 40 986 случаев. Грубый стандартизированный показатель заболеваемости при этом составил 67,19. За период с 2009 по 2019 г. заболеваемость увеличилась в 1,7 раза, при этом прирост составил 80,44% при среднегодовом темпе прироста 5,58%. На долю метастатического рака предстательной железы приходится 18,7%, а в структуре смертности он составляет 4,6% [12].

Смертность от рака предстательной железы является следствием мКРРПЖ, средняя выживаемость при котором составляет менее 2 лет. Появление новых лекарственных препаратов по результатам клинических исследований вселяет надежду на увеличение продолжительности жизни.

В связи с этим вызывает определенный интерес эпидемиология метастатического рака предстательной железы, особенно кастрационно-резистентного. В «Журнале урологии» («Journal of Urology») в апреле 2021 г. опубликованы результаты систематического обзора литературы, посвященного этой проблеме. Обзор включал литературные данные с января 2009 г. по май 2019 г. для оценки глобальной эпидемиологии по метастатическому гормоночувствительному, неметастатическому гормонорезистентному и метастатическому гормонорезистентному раку предстательной железы [13].

Для анализа отобрано 22 статьи. Распространенность мКРРПЖ оценивалась от 1,2 до 2,1% среди всех случаев рака простаты. Авторы уверяют, что реально опубликованное количество статей, посвященных этой проблеме, невелико [13].

Так, Н. Scher и соавт. (2015 г.) с помощью модели динамического перехода оценили, что заболеваемость мКРРПЖ в США составила 2,2–2,5% среди всех случаев рака простаты, и предсказывали, что она вырастет на 19% – с 36 100 в 2009 г. до 49 970 в 2020 г. Большинство новых случаев мКРРПЖ (86%) является следствием прогрессирования гормоночувствительного рака предстательной железы. Исследование показало, что на долю метастатического гормоночувствительного рака простаты приходится менее 5% в структуре ежегодной заболеваемости [14].

Три ретроспективных когортных исследования содержат сведения о мКРРПЖ [15–17].

Так, в США оценочная распространенность мКРРПЖ, согласно результатам указанных исследований, в период с 2007 по 2017 г. составила 2,1%, или 13 818 случаев [16, 18].

В Великобритании, по данным С. Morgan и соавт. (2010 г.), распространенность мКРРПЖ составила 1,2% от всех случаев рака простаты – 820 в год за период с 1998 по 2009 г. [15].

Два британских ретроспективных исследования показали, что доля мКРРПЖ в популяции кастрационно-резистентного рака предстательной железы (КРРПЖ) колебалась от 8,8 до 15,7% – 1821–2600 больных за период между 1998 и 2009 г. [15, 17].

В 2 работах исследовался прогноз распространенности мКРРПЖ. Так, Н. Scher и соавт. (2015 г.) показали, что повышение выживаемости без прогрессирования (ВБП) заболевания на 25% в популяции неметастатического КРРПЖ позволит снизить распространенность мКРРПЖ в США на 12%, с 72 677 до 68 837 [14].

Данные ретроспективного исследования N. Parihar (2018 г.) указывают на то, что численность больных, получающих лекарственную терапию по поводу мКРРПЖ, увеличится на 30% и составит 331 тыс. в период с 2017 по 2027 г. [19].

Пациенты с мКРРПЖ достоверно имели более чем в 3 раза больше шансов умереть по сравнению с больными неметастатическим КРРПЖ (отношение рисков – ОР 3,438; $p < 0,001$).

История. Безопасность

На протяжении более чем 3 десятилетий таксаны – паклитаксел и доцетаксел – превратились в основной класс химиотерапевтических агентов, о чем свидетельствует их широкое использование как в самостоятельном варианте, так и в составе многочисленных схем терапии большинства злокачественных опухолей, при которых таксаны показывают значительную эффективность.

Начиная с июня 2004 г. для лечения пациентов с мКРРПЖ в качестве терапии 1-й линии был зарегистрирован доцетаксел. Схема лечения при этом предусматривала инфузию доцетаксела каждые 3 нед в комбинации с преднизолоном. Такой режим был утвержден по результатам клинического исследования III фазы TAX327, которое продемонстрировало более высокую эффективность этой схемы по сравнению с применением митоксантирона и преднизона по результатам общей выживаемости (ОВ) [4, 5]. При этом медиана выживаемости пациентов, получавших доцетаксел, составила 18,9 мес по сравнению с 16,5 мес у пациентов, получавших митоксантирон. У больных, получавших доцетаксел, риск смерти был достоверно ниже и составлял 0,76 ($p = 0,009$). Кроме того, доцетаксел значительно улучшал качество жизни пациентов по показателям снижения уровня ПСА и боли.

Более поздний обновленный анализ выживаемости показал, что большая часть пациентов (18,6%) после доцетаксела прожили 3 года и более [20].

Второе исследование III фазы SWG 996 также показало преимущество доцетаксела у больных КРРПЖ [21]. В исследовании оценивались доцетаксел, эстрамустин и дексаметазон в сравнении с митоксантироном и преднизолоном. Согласно полученным результатам доцетаксел улучшил медиану ОВ на 2 мес относительно митоксантирона: она составила 17,5 и 15,6 мес соответственно. Медиана времени до прогрессирования была в 2 раза больше, составляя 6,3 и 3,2 мес соответственно.

Первым исследованием для лечения мКРРПЖ с прогрессированием после доцетаксела стало SPARC. Это двойное слепое контролируемое исследование оценивало эффективность перорального сатраплатина и преднизона по сравнению с плацебо и преднизолоном [22].

Применение сатраплатина привело к некоторому улучшению медианы ВБП по сравнению с плацебо (11,1 и 9,7 нед соответственно; $p < 0,001$). Однако показатели ОВ были одинаковыми и составляли 61,3 и 61,4 нед соответственно [22].

Относительно времени начала химиотерапии при мКРРПЖ существуют различные мнения. Некоторые авторы считают показанием для начала лечения появление симптомов болезни или сокращение времени удвоения ПСА. В исследованиях показано, что пациенты с минимальными проявлениями костной боли жили дольше, чем с умеренным или сильным болевым синдромом, независимо от лечения. В связи с этим было выявлено, что раннее, до появления симптомов, начало лечения доцетакселем является предпочтительным [23, 24].

Однако одним из потенциальных ограничений таксанов является их высокое сродство к белку множественной лекарственной устойчивости, который обеспечивает врожденную, так и приобретенную резистентность [25]. Повышение уровня экспрессии этих белков в опухолевых клетках снижает концентрацию лекарственных агентов, что приводит к уменьшению цитотоксичности противоопухолевых препаратов [26]. В связи с этим были предприняты попытки синтеза новых таксанов, которые не являлись бы субстратом для белков множественной лекарственной устойчивости, что в итоге позволило бы расширить противоопухолевые свойства препарата.

Для данных целей на основании стимулирования цитотоксической противоопухолевой активности в опухолевых клетках, экспрессирующих фенотип множественной лекарственной устойчивости, был синтезирован новый таксан XRP6258 (кабазитаксел). Данный препарат продемонстрировал более эффективное проникновение через гематоэнцефалический барьер по сравнению с паклитакселем и доцетакселем [27, 28].

Цитотоксическую активность XRP6258 сравнивали с активностью доцетаксела в ряде линий клеток мыши и человека: он показал мощную противоопухолевую активность, сравнимую с активностью доцетаксела. Однако новый таксан был более активен, чем доцетаксел, в широком спектре линий раковых клеток с приобретенной устойчивостью к доцетакселу из-за сверхэкспрессии Р-гликопротеина [27]. В некоторых исследованиях этот агент показал более высокую цитотоксичность относительно доцетаксела в линии клеток аденокарциномы толстой кишки человека, которые проявляют врожденную устойчивость к таксанам [29].

Кроме того, XRP6258 (кабазитаксел) продемонстрировал широкий спектр противоопухолевой активности на имплантированных ксенотрансплантатах у человека и мышей. При этом высокая скорость полной прогрессии наблюдалась в 8 из 9 линий опухолевых клеток человека: ободочной кишки, легкого, поджелудочной железы, плоскоклеточного рака, рака простаты и глиобластом [27].

После прогрессирования заболевания пациенты получают химиотерапию доцетакселем в комбинации с преднизолоном в качестве 2-й линии. После доцетаксела оптимальная последовательность лекарственных препаратов у этой категории больных неясна, поскольку для этих целей в настоящее время доступны следующие варианты: кабазитаксел, препараты направленного действия на рецепторы андрогенов, а также радий-223 [5, 6].

Кабазитаксел – это новый тубулинсвязывающий таксан II поколения с установленной противоопухолевой активностью при образованиях, устойчивых к доцетакселу. На данный момент остается неисследованным вопрос о том, обеспечивает ли лучший клинический эффект переход на 2-ю линию химиотерапии с применением кабазитаксела.

В литературе приводятся результаты ряда клинических исследований по применению кабазитаксела при лечении мКРППЖ в качестве терапии 2-й линии.

В большинстве доклинических исследований XRP6258 (кабазитаксела) показал такую же эффективность, как и доцетаксел, а также противоопухолевую активность на ксенотрансплантатах, проявляющих первичную устойчивость к таксанам. Все это послужило основанием для проведения I фазы и фармакокинетического исследования [30].

В 2009 г. A. Miya и соавт. опубликовали результаты I фазы и фармакокинетического исследования нового таксана XRP6258 (кабазитаксела), вводимого пациентам с запущенными солидными злокачественными опухолями. Основные цели исследования заключались в следующем:

- определить токсичность, максимальную переносимую и рекомендуемую дозу для II фазы;
- охарактеризовать фармакокинетический профиль агента;
- получить предварительные доказательства противоопухолевой активности.

В исследование были включены 25 пациентов с запущенными солидными злокачественными опухолями. Больные получали в среднем по 4 курса препарата XRP6258 с 4 уровнями доз от 10 до 25 мг/м². Согласно полученным данным основной дозолимитирующей токсичностью была нейтропения, при этом тяжелая нейтропения отмечалась только при дозе 25 мг/м²; нейтропения 4-й степени наблюдалась в 42% оцениваемых курсов. Тромбоцитопения отмечалась только у 2 больных. При рекомендованном уровне 20 мг/м² нейтропения 4-й степени отмечена только в 4% циклов, что выгодно по отношению к другим таксанам. Задержка жидкости у больных отсутствовала. Что касается негематологической токсичности, отмечались тошнота (40%), рвота (16%), диарея (52%), нейротоксичность и утомляемость. Эти явления были расценены как 1–2-я степень тяжести. Клинически значимая нейротоксичность была незначительной. Несмотря на то, что премедикация не проводилась, тяжелые реакции гиперчувствительности не отмечались.

Фармакокинетический профиль препарата имеет линейную кинетику, схожую с профилем доцетаксела.

Объективный ответ на лечение в виде частичной регрессии опухоли отмечался у 2 пациентов с метастатическим раком предстательной железы, у 1 пациента был неподтвержденный и у 2 – незначительный ответ. Стабильное проявление заболевания как лучший ответ на протяжении более 4 мес имели 48% пациентов.

Что касается переносимости и профиля введения XRP6258 (кабазитаксела), то он представляется более выгодным по сравнению с доцетакселом и паклитакселом. Согласно результатам исследования введение препарата не требует премедикации, что обеспечивает значительное удобство и преимущества при приеме. При этом получен приемлемый профиль токсичности, включая управляемую гематологическую токсичность, а низкая частота развития задержки жидкости и алопеции создают более выгодные условия для препарата XRP6258 (кабазитаксел). Рекомендованная доза для II фазы составила 20 мг/м² [30].

Далее эффективность агента XRP6258 (кабазитаксела), таксана с низким сродством к Р-гликопротеину, оценена у больных таксан-резистентным метастатическим раком молочной железы. Открытое многоцентровое исследование II фазы проведено в 39 исследовательских центрах в Европе, Северной и Южной Америке с августа 2002 г. по январь 2005 г. Препарат вводили в дозе 20 мг/м² в виде часовой инфузии каждые 3 нед. Первичной конечной точкой была частота объективного ответа [31].

В исследовании включен 71 пациент. Частота объективных ответов составила 14%. Из них полные ответы констатированы в 2 случаях, а частичные – в 8. У 27 (38%) больных отмечалась стабилизация процесса на протяжении более 3 мес (от 3,4 до 14,6 мес). Продолжительность ответа колебалась от 2,6 до 18,7 мес, в среднем – 7,6 мес. Медиана времени до прогрессирования составила 2,7 мес (95% доверительный

интервал – ДИ 1,45–4,07). При среднем сроке наблюдения 20 мес медиана ОБ равнялась 12,3 мес (95% ДИ 9,49–15,05).

Из нежелательных явлений 3–4-й степени чаще всего наблюдалась нейтропения – 73% и лейкопения – 55%, на долю фебрильной нейтропении приходилось всего 3%. Нечасто, менее чем в 5% случаев, встречались негематологические нежелательные явления [31].

Авторы пришли к выводу, что новый таксан XRP6258 (кабазитаксел) показал существенную эффективность и переносимость у пациентов с раком молочной железы, устойчивым к паклитакселу или доцетакселу. При этом профиль безопасности XRP6258 (кабазитаксела) был очень благоприятным [31].

В 2010 г. J. de Vono и соавт., а также S. Oudard и соавт. опубликовали результаты исследования TROPIC. Это рандомизированное открытое многоцентровое исследование III фазы было проведено с целью определить, улучшает ли кабазитаксел в комбинации с преднизолом ОБ по сравнению с митоксантроном и преднизолом при мКРППЖ с прогрессией во время или после лечения [5, 8, 32]. На основании результатов этого исследования кабазитаксел был одобрен FDA в июне 2010 г. в комбинации с преднизолом для лечения пациентов с мКРППЖ, предлеченных доцетакселом [5].

В исследовании приняли участие 755 пациентов, из них 377 получали митоксантрон – 12 мг/м² в течение 10 циклов, а 378 – кабазитаксел по 25 мг/м² каждые 3 нед. Участники получали преднизон 10 мг/сут в обеих группах.

Первичной конечной точкой в исследовании была ОБ. Вторичные конечные точки включали ВБП, ответ ПСА, прогрессирование ПСА, частоту объективного ответа опухоли, ответ на боль, прогрессирование боли, время до прогрессирования опухоли и безопасность. Группы пациентов были хорошо сбалансированы по демографическим и базовым характеристикам.

Пациенты продемонстрировали высокую устойчивость к доцетакселу, при этом почти у 70% из них прогрессирование произошло в первые 3 мес по окончании лечения доцетакселом, а у 1/3 больных оно наступило в процессе терапии.

Важно, что около 25% больных в исследовании имели висцеральные метастазы с плохим прогнозом.

Согласно полученным результатам отмечалось значительное улучшение медианы ОБ у пациентов, получавших кабазитаксел: ее величина составила 15,1 мес (95% ДИ 14,1–16,3) по сравнению с группой митоксантрона, в которой она была равна 12,7 мес (95% ДИ 11,6–13,7; $p < 0,0001$). ОР смерти для пациентов в группе кабазитаксела относительно митоксантрона составило 0,7 (95% ДИ 0,59–0,83; $p < 0,00001$).

Применение кабазитаксела в 2 раза увеличило медиану ВБП – 2,8 мес (95% ДИ 2,4–3,0) относительно митоксантрона – 1,4 мес (95% ДИ 1,4–1,7; ОР 0,74, 0,64–0,86; $p < 0,0001$).

Преимущество режима кабазитаксела перед режимом митоксантрона также было очевидным и по другим показателям. Так, частота объективного ответа опухоли при применении кабазитаксела была в 3,3 раза выше, чем с митоксантроном. Это в полной мере относится и к частоте ответа ПСА и показывает превосходство кабазитаксела. При этом медиана до прогрессирования ПСА была в 2 раза больше (табл. 2).

Детальный анализ ОБ по подгруппам показал явное преимущество кабазитаксела перед митоксантроном. Сравнительный анализ выявил тенденцию к уменьшению выраженности боли к концу лечения у пациентов, получавших кабазитаксел, по сравнению с аналогичным показателем у митоксантрона [8].

Продолжительность лечения в исследовании TROPIC составила 10 циклов, однако в группе кабазитаксела в среднем больные получали препарат 6 циклов, а в группе митоксантрона – 4 цикла.

Наиболее распространенными нежелательными явлениями в этом исследовании были гематологические. Так, частота нейтропении при использовании кабазитаксела составила 94%, митоксантрона – 88%. Частота гематологических нежелатель-

ных явлений 3-й степени и более была выше у пациентов, получающих кабазитаксел, – 82% против 58%. Применение кабазитаксела также увеличивает и частоту негематологических осложнений. Среди них 1-е место занимает диарея, на долю которой приходится 47 и 11% соответственно. Она чаще встречается у лиц старше 75 лет и у тех, кто получал лучевую терапию. Тошнота наблюдалась у 34 и 23% соответственно [5, 8, 32].

Результаты, полученные в исследовании TROPIC, показали, что кабазитаксел является первым препаратом, значительно продлевающим продолжительность жизни у пациентов с мКРРПЖ с прогрессирующей после терапии на основе доцетаксела. Риск смерти снижался примерно на 30% по сравнению с митоксантроном. При этом преимущества кабазитаксела наблюдались в популяции пациентов, имеющих неблагоприятный прогноз и резистентность.

Дозы. Количество курсов. Последовательность применения

Проведенные ранее исследования рекомендовали применять кабазитаксел в дозе 20 мг/м² и 25 мг/м². Как известно, основной дозозащитной токсичностью препарата является нейтропения различной степени выраженности. Полученные предварительные данные предполагают, что более низкая доза агента может сопровождаться меньшей токсичностью [33]. Сводные результаты клинических исследований по безопасности кабазитаксела содержат сведения о том, что нейтропения 3–4-й степени встречается у 57,1% больных при введении препарата в дозе 20 мг/м² и в 82,1% – при дозе 25 мг/м² [34]. Предположение о возможности управления частотой развития нежелательных явлений в зависимости от дозы послужило основанием для проведения клинического исследования.

В рандомизированном открытом клиническом исследовании III фазы PROSELICA оценивалась не меньшая эффективность кабазитаксела в дозе 20 мг/м² по сравнению с 25 мг/м² у пациентов с мКРРПЖ после приема доцетаксела. Всего в исследование были включены 1200 пациентов с мКРРПЖ из 172 центров в 22 странах мира. Из них кабазитаксел в дозе 20 мг/м² получали 598 больных, а в дозе 25 мг/м² – 602. Исследование проводилось в период с апреля 2011 г. по декабрь 2013 г. Исходная база данных была хорошо сбалансирована между группами.

Первичной конечной точкой была ОВ. Вторичные конечные точки включали ВБП, ответ и прогрессирование опухоли, ответ и прогрессирование ПСА, болевой ответ и прогрессирование боли, качество жизни и безопасность [9].

Медиана ОВ для больных, получавших кабазитаксел в дозе 20 и 25 мг/м², составила 13,4 и 14,5 мес (ОР 1,024). Верхняя граница рисков составила 1,184 – меньше границы не меньшей эффективности 1,214. При оценке ОВ при вторичном анализе наблюдаемая медиана ОВ для пациентов с дозой 20 и 25 мг/м² составила 15,1 и 15,9 мес соответственно (табл. 3). Медиана ВБП составила 2,9 мес у больных, получавших кабазитаксел в дозе 20 мг/м², и 3,5 мес – в дозе 25 мг/м². Наиболее частотными показателями, характеризующими возврат заболевания, были прогрессирование ПСА, которое наблюдалось у 39,8% больных при дозе 20 мг/м² и у 34,7% – при дозе 25 мг/м², а также прогрессирование боли при дозах 20 и 25 мг/м², составлявшее 25,8 и 28,1% соответственно.

Оценка скорости ответа опухоли на лечение не выявила значительной разницы между пациентами, получавшими кабазитаксел в дозе 20 и 25 мг/м², показатели которых составили 18,5 и 23,4% для частичной регрессии ($p=0,1924$). Чаше всего выявлялась стабилизация процесса, которая составила 63,5 и 63,7% для пациентов обеих групп. Медиана времени до прогрессирования опухоли равнялась 9 мес для кабазитаксела в дозе 20 мг/м² и 9,3 – в дозе 25 мг/м².

Значимые различия наблюдались в пользу применения препарата в дозе 25 мг/м² по ответу на ПСА, составляя 42,9 и 29,5% при дозе 20 мг/м² ($p<0,001$). Медиана времени до прогрессирования ПСА была больше при дозе препарата 25 мг/м² относительно дозы 20 мг/м², составляя 6,8 мес против 5,7 мес

Таблица 2. Эффективность лечения мКРРПЖ по данным клинического исследования TROPIC [8]
Table 2. The efficacy of mCRPC treatment according to the TROPIC clinical trial [8]

Конечные точки	Кабазитаксел	Митоксантрон	<i>p</i>
Медиана ОВ, мес	15,1	12,7	<0,0001
Медиана безрецидивной выживаемости, мес	2,8	1,4	<0,0001
Частота объективного ответа опухоли, %	14,4	4,4	<0,0005
Частота ответа по ПСА, %	39,2	17,8	<0,0002
Частота ответа на боль, %	9,2	7,7	0,63
Медиана до прогрессирования опухоли, мес	8,8	5,4	<0,0001
Медиана до прогрессирования ПСА, мес	6,4	3,1	<0,001

Таблица 3. Эффективность лечения по протоколу PROSELICA [9]
Table 3. The efficacy of treatment according to PROSELICA study protocol [9]

Показатели	Кабазитаксел	
	20 мг/м ²	25 мг/м ²
Медиана ОВ, мес	13,4	14,5
Медиана ВБП, мес	2,9	3,5
Ответ опухоли		
Частичная регрессия, %	18,5	23,4
Стабилизация, %	63,5	63,7
Прогрессирование, %	16,2	10,9
Медиана до прогрессирования опухоли, мес	9,0	9,3
Ответ на ПСА, %	29,5	42,9
Медиана времени до прогрессирования ПСА, мес	5,7	6,8
Ответ на боль, %	34,7	37,3
Время до прогрессирования боли, мес	6,2	6,4

соответственно. Медиана времени прогрессирования боли была равна 6,2 мес для пациентов с дозой кабазитаксела 20 мг/м² и 6,4 мес – с дозой 25 мг/м². Качество жизни, связанное со здоровьем, не различалось между этими группами.

Частота развития нежелательных явлений 3–4-й степени, возникающих в результате лечения, составила 39,7% при дозе 20 мг/м² и 54,5% при дозе 25 мг/м², причем нейтропения наблюдалась в 66,6% у больных при дозе 20 мг/м² и в 88,6% – при дозе 25 мг/м². Нейтропения 3-й степени и выше была констатирована в 41,8 и 73,3% наблюдений у пациентов при дозе 20 и 25 мг/м².

Наиболее частыми негематологическими нежелательными явлениями в обеих группах были диарея – 30,7 и 39,8% случаев, утомляемость – 24,7 и 27,1%, периферическая сенсорная нейропатия – 6,6 и 10,6% [9].

Результаты исследования PROSELICA дополнительно подтвердили эффективность кабазитаксела у пациентов с мКРРПЖ, предлеченных доцетакселом [9].

Полученные данные предполагают, что пациенты могут достигать аналогичного клинического эффекта от кабазитаксела в дозе как 20, так и 25 мг/м². Вторичные конечные точки эффективности свидетельствовали в пользу дозового режима 25 мг/м². При уровне дозы 20 мг/м² наблюдалось меньше нежелательных явлений.

M. Shiota и соавт. (2019 г.) провели мультиинституциональное исследование по изучению и безопасности кабазитаксела после предшествующей химиотерапии доцетакселом более 10 циклов у пациентов с кастрационно-резистент-

ным раком. Исследуемая когорта представлена 63 больными КРРПЖ, которым проводилась терапия кабазитакселом после различного количества циклов доцетаксела в период 2014–2017 гг. Конечные точки включали онкологические исходы, нежелательные явления и анализ прогностических факторов.

Снижение уровня ПСА наблюдалось у 68,3% пациентов, из них у 25,4% получено снижение на 50% и более. Медиана ВБП, медиана выживаемости без неудач лечения и общая медиана составили 4,3, 4,1 и 9,0 мес соответственно. Установлено, что большее количество предшествующих циклов доцетаксела является общим благоприятным фактором для перечисленных показателей.

Изучение переносимости показало, что нейтропения 3-й степени и выше, фебрильная нейтропения и тяжелые негематологические нежелательные явления отмечались у 73, 33,3 и 28,3% пациентов соответственно. Применение более 10 циклов доцетаксела не приводит к увеличению частоты нежелательных явлений.

Авторы считают, что назначение более 10 циклов доцетаксела сопровождается улучшением результатов онкологического исхода и не увеличивает частоту нежелательных явлений [35].

Противоположного мнения придерживаются G. Pond и соавт. (2012 г.). Они провели ретроспективный анализ 2 клинических исследований с целью оценить связь между количеством циклов с доцетакселом и ОВ [36]. Для этого они осуществили сравнительный анализ результатов применения доцетаксела с преднизолоном у 332 пациентов, принимавших участие в исследовании TAX-327, где было предусмотрено до 10 циклов доцетаксела, и 220 пациентов, получавших препараты в аналогичном режиме в исследовании II фазы CS-205, где сравнивали эту схему плюс АТ-101 и доцетаксел плюс плацебо, а количество циклов доцетаксела позволяло проводить до 17. В исследование включались пациенты, которым было проведено 10 циклов доцетаксела в комбинации с преднизолоном.

Расчетная выживаемость через 6 и 12 мес после 10 циклов доцетаксела составила 92,2 и 74,6% по сравнению с 92,8 и 63,4% в CS-205.

Авторы показали, что продолжительность получения доцетаксела менее 10 циклов оказывает отрицательное влияние на снижение уровня ПСА. Они не обнаружили увеличения выживаемости в зависимости от количества циклов доцетаксела более 10.

В январе 2021 г. S. Kato и соавт. опубликовали результаты ретроспективного исследования, проведенного с целью оценки эффективности последовательной терапии доцетакселом с последующим введением кабазитаксела в зависимости от количества предшествующих циклов доцетаксела у пациентов с мКРРПЖ [37].

Это исследование проведено в Японии, оно включало 46 пациентов с мКРРПЖ в период с февраля 2015 г. по март 2019 г. Пациенты получали доцетаксел в дозе 40–75 мг/м² каждые 3–4 нед, кабазитаксел вводили в дозе 15–25 мг/м² через 3–4 нед. Доза и режим химиотерапии подвергались коррекции в зависимости от общего состояния и развития нежелательных явлений. Оба режима включали в себя применение преднизолона в суточной дозе 10 мг постоянно и проведение АДТ.

Пациенты были разделены на 2 группы, А и В, в зависимости от количества циклов доцетаксела. В группе А это количество колебалось от 3 до 5 (медиана – 4), а в группе В – от 9,5 до 28,5 (медиана – 16), различия между ними достоверны ($p < 0,001$). Висцеральные метастазы наблюдались у 21,7% пациентов. Время до наступления кастрационно-резистентной фазы после установления первоначального диагноза колебалось от 9 до 21,3 мес (медиана – 14,5). При этом данный показатель в группах А и В составил 11 и 15 мес соответственно ($p < 0,064$).

Первичными конечными точками были ОВ и ВБП. Вторичные конечные точки включали показатели снижения

уровня ПСА на 30 и 50% и более от исходного значения в начале химиотерапии.

Темпы снижения уровня ПСА более 30% и более 50% были в группе В по сравнению с 6 циклами доцетаксела, однако различия между ними не были статистически значимыми.

Медиана ОВ у всех пациентов после доцетаксела с последующим введением кабазитаксела составила 25,8 мес, а в группах А и В – 12,7 (95% ДИ 10,3–21,9) и 71 (95% ДИ 32,5–90,1; $p < 0,001$) мес соответственно.

Медиана ВБП у всех больных в последовательном режиме доцетаксел → кабазитаксел составила 6 мес. В группах А и В этот показатель был равен 3 (95% ДИ 2,3–3,8) и 12 (95% ДИ 8,3–15,8; $p < 0,001$) мес.

Медиана ОВ после индукции кабазитаксела для всей когорты больных составила 12,2 мес (95% ДИ 7,7–14,5), причем медиана ОВ в группе В (7 и более циклов) была значительно больше, чем в группе А (6 и менее циклов), – 16,4 и 7,7 мес соответственно ($p = 0,007$).

Медиана ВБП при индукции посредством введения кабазитаксела для всех больных была равна 0,8 мес (95% ДИ 0–3,0). В то же время этот показатель в группе В был значительно выше, чем в группе А, и составлял 2,1 мес против 0,4 мес ($p = 0,007$). Авторы пришли к выводу, что назначение 7 и более циклов доцетаксела с последующим введением кабазитаксела может улучшить как ОВ, так и ВБП у больных мКРРПЖ [37].

Появление новых лекарственных агентов, таких как абиратерон, энзалутамид, а также химиотерапевтического препарата кабазитаксел существенно улучшило ОВ у больных мКРРПЖ после наступления прогрессирования при лечении доцетакселом. На сегодняшний день рациональная комбинация и оптимальная последовательность их применения неясны. Имеющиеся в литературе данные весьма противоречивы.

В 2015 г. G. Sonpavde и соавт. опубликовали результаты ретроспективного анализа данных электронных историй болезни 350 пациентов с мКРРПЖ, получавших лечение в США в период с апреля 2011 г. по май 2012 г. Схемы лечения включали 2 или 3 препарата. На первом этапе назначали доцетаксел, а впоследствии при прогрессировании – кабазитаксел, абиратерон или их комбинацию в различной последовательности. При этом 52,3% больных получали доцетаксел и абиратерон, 15,4% – доцетаксел и кабазитаксел, 22% – доцетаксел, кабазитаксел и абиратерон, а 10% пациентов – последовательно доцетаксел, абиратерон, кабазитаксел. Многофакторный анализ показал, что последовательное применение 3 препаратов связано с улучшением ОВ по сравнению с применением 2 препаратов (ОР 0,21; 95% ДИ 0,092–0,476; $p = 0,0002$). При этом ОВ была значительно выше для схемы доцетаксел → кабазитаксел → абиратерон по сравнению с последовательностью доцетаксел → абиратерон → кабазитаксел (ОР 0,13; 95% ДИ 0,022–0,733; $p = 0,0210$).

Авторы считают, что применение 3 препаратов является оптимальной последовательностью при лечении мКРРПЖ [38].

Другая группа исследователей приводит весьма противоречивые результаты метаанализа 13 опубликованных ретроспективных клинических исследований, включающих 1016 пациентов с мКРРПЖ. Исследование показало, что пациенты лечились препаратами в последовательности доцетаксел → кабазитаксел → препараты, направленные на рецепторы андрогена; или доцетаксел → препараты, направленные на рецепторы андрогена, → кабазитаксел. При 1-м варианте лечения наблюдалась более высокая частота ОВ в 1-й год (составлявшая 76,4 и 61,3% соответственно), чем у тех, кто получал доцетаксел → препараты, направленные на рецепторы андрогена, → кабазитаксел. У данных пациентов она составила 28,5% [39]. Такая низкая выживаемость при этой последовательности обусловлена развитием перекрестной резистентности между препаратами, направленными на рецепторы андрогена [40].

Тем не менее авторы считают, что наибольшую выгоду можно ожидать от применения ингибиторов рецепторов андрогена после доцетаксела. Использование кабазитаксела предполагает возможное повышение ОВ.

А. Angelergues и соавт. (2018 г.) опубликовали результаты наблюдательного ретроспективного исследования по выявлению клинических факторов, влияющих на исходы, а также определение окончательной последовательности лечения больных мКРРПЖ, которые получали кабазитаксел и/или ингибиторы рецепторов андрогена. В качестве терапии 1-й линии им проводилась химиотерапия доцетакселом одновременно с АДТ.

Основу исследования составили 574 пациента из Европейской ассоциации урологов, получавших лечение в период с августа 2012 г. по июль 2016 г. в 44 центрах во Франции, Испании, Великобритании, Греции, Польше и Турции. Это самая большая когорта больных мРРПЖ, леченных с помощью кабазитаксела, в реальной практике, результаты которой опубликованы на данный момент. Прогрессирование заболевания наступало на фоне лечения доцетакселом или по окончании его. Кабазитаксел вводили в дозе 25 мг/м² каждые 3 нед в комбинации с преднизолоном, а в 67,6% – с поддерживающей гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором. В среднем пациенты получали по 7 циклов доцетаксела и по 6 – кабазитаксела.

Все больные были разделены на 3 группы в зависимости от последовательности применения лекарственных препаратов:

- 1-я группа: АДТ → доцетаксел → кабазитаксел (267 пациентов);
- 2-я группа: АДТ → доцетаксел → препараты, направленные на рецепторы андрогена, → кабазитаксел (183 пациента);
- 3-я группа: АДТ → доцетаксел → кабазитаксел → препараты, направленные на рецепторы андрогена (124 пациента).

Проведенный многофакторный анализ показал, что длительность ответа при проведении АДТ 12 мес и менее, оценка по шкале Глиссона 8–10, клиническое прогрессирование и высокие уровни ПСА на этапе диагностики мКРРПЖ были связаны с худшим прогнозом ОВ [7].

Медиана ОВ определялась по группам с момента постановки диагноза, начала инфузии 1-го цикла доцетаксела и 1-й инфузии кабазитаксела. Так, с момента постановки диагноза по группам эта медиана составила 38,3, 44,45 и 53,9 мес соответственно. Различия между 1 и 3-й группой статистически значимы. Согласно полученным данным ОВ больных мКРРПЖ с увеличением количества применяемых препаратов возрастает. При этом последовательность АДТ → доцетаксел → кабазитаксел → препараты, направленные на рецепторы андрогенов, обеспечивает наибольшую пользу для ОВ (отношение опасности 0,65; 95% ДИ 0,45–0,96; $p=0,012$); табл. 4.

Эти данные поддерживают гипотезу, что такая последовательность с предварительной химиотерапией (доцетаксел + кабазитаксел) может способствовать лучшей эрадикации андрогенрецепторнезависимых летальных клонов в опухоли, что впоследствии делает более эффективным применение препаратов, направленных на рецепторы андрогена [41].

По данным авторов, медиана ОВ после 1 цикла кабазитаксела составила 14,3 мес. Этот показатель практически соответствует результатам исследования TROPIC, где он был равен 15,1 мес при дозе кабазитаксела 25 мг/м², и PROSELICA – 14,5 мес при дозе кабазитаксела 25 мг/м².

Авторы показали, что кабазитаксел продемонстрировал преимущество с точки зрения ОВ аналогично доцетакселу у пациентов, не получавших абиратерон и энзалутамид, а также сохранял при этом свою активность после их применения.

Эффективность и безопасность кабазитаксела по сравнению с ингибиторами пути рецепторов андрогена у пациентов с мКРРПЖ, предлеченных доцетакселом, у которых на фоне приема ингибиторов рецепторов андрогена наблюдалось прогрессирование в течение 12 мес, неясны.

Таблица 4. Медиана ОВ при применении кабазитаксела в различной последовательности терапии мКРРПЖ, мес [7]
Table 4. Median OS in case of cabazitaxel application in different regimens of mCRPC therapy, months [7]

Показатели	Группы			P
	1-я (n=267)	2-я (n=183)	3-я (n=124)	
С момента постановки диагноза мКРРПЖ	38,3 (32,2–32,7)	44,45 (40,8–49,7)	53,9 (40,5–60,20)	0,012
С 1-го цикла доцетаксела	30,1 (26,8–32,7)	37,1 (37,5–40,5)	40,1 (34,6–51,8)	0,002
С 1-го цикла кабазитаксела	12,7 (11,0–14,6)	12,9 (10,35–14,65)	22,7 (18,1–27,1)	0,001

В связи с этим было разработано и проведено многоцентровое рандомизированное открытое клиническое исследование (CARD) в 62 центрах в 13 европейских странах. Оно продолжалось с ноября 2015 г. по ноябрь 2018 г. В исследование включены 255 пациентов, которые распределены случайным образом для лечения кабазитакселом (129 больных) или ингибиторами пути рецепторов андрогена (абиратерон или энзалутамид) – 126 больных. Средний возраст больных составил 70 лет. Кабазитаксел назначали в дозе 25 мг/м² каждые 3 нед плюс преднизон ежедневно, а среди ингибиторов – 1000 мг абиратерона плюс преднизон ежедневно либо 160 мг энзалутамида в день. Первичной конечной точкой была ВВП заболевания на основе визуализации. Вторичные конечные точки включали ОВ, ВВП, реакцию ПСА, опухолевые и болевые реакции, первое появление симптоматического скелетного события и безопасность.

После среднего периода наблюдения 9,2 мес прогрессирование или смерть на основе визуализации были зарегистрированы у 73,6% пациентов, получающих кабазитаксел, и в 80,2% случаев в группе абиратерона или энзалутамида (ОР 0,54; 95% ДИ 0,40–0,73; $p<0,001$). Медиана ВВП по данным визуализации составила 8 мес для кабазитаксела и 3,7 мес – для ингибиторов пути рецептора андрогена. Медиана ОВ составила 13,6 мес в группе кабазитаксела относительно 11 мес у пациентов, получавших абиратерон и энзалутамид (ОР смерти 0,64; 95% ДИ 0,46–0,89; $p=0,008$).

Прогрессирование было отмечено у 111 (86%) больных на фоне приема кабазитаксела и у 115 (91,3%) пациентов в группе ингибиторов пути рецепторов андрогена. При этом медиана ВВП составила 4,4 мес в группе кабазитаксела и 2,7 мес у лиц, получающих ингибиторы пути рецепторов андрогена (ОР прогрессирования или смерти 0,52; 95% ДИ 0,40–0,68; $p<0,001$).

Снижение уровня ПСА не менее чем на 50% от исходного уровня выявлено у 35,7% больных, получающих кабазитаксел, и только у 13,5% пациентов в группе абиратерона и энзалутамида ($p<0,001$). Объективный ответ при применении кабазитаксела получен у 37% пациентов и в 12% у лиц, принимающих ингибиторы пути рецепторов андрогена ($p=0,004$). Медиана времени до симптоматического поражения костей скелета не была достигнута в группе кабазитаксела, а у лиц, принимающих абиратерон и энзалутамид, она составила 16,7 мес (ОР 0,59; 95% ДИ 0,35–1,01). В общей сложности симптоматическое поражение костей скелета через 18 мес отмечалось у 28,8% в группе кабазитаксела и 51,4% – в группе ингибиторов пути рецепторов андрогена.

В обеих группах отмечались нежелательные явления любой степени тяжести, они составляли 98,4% у пациентов, принимающих кабазитаксел, и 94,4% у пациентов, получающих абиратерон и энзалутамид. При этом частота серьезных нежелательных явлений была схожей как в группе кабазитаксела, так и в группе ингибиторов пути рецепторов андрогена, составляя 38,9 и 38,7% соответственно. Нежелательные явления 3-й степени и выше были констатированы у 56,3% при приеме кабазитаксела и у 52,4% больных, принимающих абиратерон и энзалутамид. Каких-либо новых неизвестных нежелательных явлений не отмечалось [10].

Таблица 5. Общая характеристика пациентов с мКРРПЖ [45]
Table 5. Baseline characteristics of patients with mCRPC [45]

Показатели	Моложе 75 лет	75 лет и старше
Висцеральные метастазы, %	28	25
Медиана возраста, лет	70	78
Радикальная простатэктомия, %	10	8,4
Лучевая терапия, %	12	20,8
Доцетаксел, количество циклов, медиана	7,5 (6–12)	7,5 (5–10)
Агенты, нацеленные на рецепторы андрогена, %	84	83,3
Время до развития кастрационной резистентности, медиана лет	1,21 (0,5–2,27)	1,68 (1,09–2,41)

Частота фебрильной нейтропении при дозе кабазитаксела 25 мг/м² была ниже в исследовании CARD, чем в исследовании TROPIC (8%) и PROSELICA (9,2%) и составляла 3,2%. Такая разница, вероятно всего, обусловлена применением гранулоцитарных колониестимулирующих факторов в исследовании CARD.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что кабазитаксел значительно улучшил ряд клинических исходов по сравнению с ингибиторами рецепторов андрогена у пациентов с мКРРПЖ, которые ранее получали доцетаксел и препараты, направленные на рецепторы андрогенов. Кабазитаксел значительно улучшил показатель ОБ и другие вторичные конечные точки.

Проведенные ранее ретроспективные исследования показали, что последовательность применения ингибиторов пути рецепторов андрогена может влиять на ВБП.

В марте 2021 г. Н. Suzuki и соавт. опубликовали результаты апостериорного анализа применения кабазитаксела в сравнении с абиратероном и энзалутамидом при мКРРПЖ в исследовании CARD, исключив при этом пациентов, получавших химиогормональную терапию при гормоночувствительном раке [42].

В основу анализа была положена критика результатов исследования CARD в Японии, суть которой заключалась в том, что в него были включены пациенты, получавшие комбинацию АДТ и доцетаксела по поводу мКРРПЖ, а данная опция для лечения этого контингента больных в Японии не лицензирована [43].

Проведенный субанализ исключил из исследования CARD 33 пациента, которые лечились комбинацией АДТ и доцетаксела (n=32) или АДТ и абиратероном (n=1), оставив для анализа 217 больных. Из них 112 получали кабазитаксел, 52 – абиратерон и 53 – энзалутамид. Кабазитаксел вводился в дозе 25 мг/м² с интервалом 3 нед плюс преднизон, абиратерон – 1000 мг перорально плюс преднизон и энзалутамид (160 мг) плюс преднизон.

Среднее количество проведенных циклов было больше у лиц, получающих кабазитаксел, чем у получающих ингибиторы рецепторов андрогена, и составляло 7,4. Клинические исходы были в пользу кабазитаксела по сравнению с абиратероном или энзалутамидом. Медиана ВБП по визуализации (рентгенограммы) была значительно больше для кабазитаксела по сравнению с абиратероном или энзалутамидом – 8,2 и 3,4 мес соответственно (ОР 0,54, 95% ДИ 0,39–0,74; $p < 0,0001$).

Анализ последовательности применения лекарственных препаратов позволил установить следующее. Пациенты, получавшие сначала доцетаксел, затем ингибиторы рецепторов андрогена и кабазитаксел, имели большую длительность медианы ВБП относительно пациентов, у которых лечение начали с применения ингибиторов рецепторов андрогена, затем продолжили доцетакселом и кабазитакселом; медиана составляла 9,0 и 6,3 мес (ОР 2,08, 95% ДИ 1,33–3,24; $p = 0,001$).

Все вторичные конечные точки также свидетельствовали о преимуществе применения кабазитаксела по сравнению с абиратероном или энзалутамидом. Медиана ОБ была значительно больше при приеме кабазитаксела по сравнению с абиратероном или энзалутамидом – 13,9 мес против 11,8 мес (ОР 0,64, 95% ДИ 0,45–0,90; $p = 0,0102$). ВБП также была дольше при применении кабазитаксела относительно абиратерона или энзалутамида – 4,4 мес против 2,7 мес (ОР 0,55, 95% ДИ 0,41–0,74; $p = 0,01$).

Снижение уровня ПСА на 50% и более наблюдали у 37% больных в группе кабазитаксела и у 14,4% пациентов в группе абиратерона или энзалутамида ($p = 0,0006$). Частота объективного ответа опухоли констатирована у 38,9% получающих кабазитаксел и в 14,4% случаев при назначении абиратерона или энзалутамида ($p = 0,003$).

Частота возникновения серьезных нежелательных явлений любой степени была одинаковой для кабазитаксела (39,3%) и абиратерона или энзалутамида (37,1%).

Полученные данные показали, что кабазитаксел значительно улучшил онкологические исходы, включая ВБП на основе визуализации и ОБ по сравнению с абиратероном или энзалутамидом. Этот анализ подтверждает, что результаты исследования CARD могут быть применены к пациентам в Японии. Описанный вариант необходимо рассматривать как предпочтительный для лечения относительно абиратерона или энзалутамида у пациентов с мКРРПЖ, получавших ранее доцетаксел и ингибиторы пути рецептора андрогена.

Кабазитаксел у пожилых

В литературе существует мало данных по эффективности применения кабазитаксела у пожилых пациентов с КРРПЖ старше 75 лет. Проведенное проспективное исследование показало, что таксановая терапия 1-й линии при мКРРПЖ может принести пользу больным в возрасте 70 лет и старше по сравнению с теми, кто ее не получал [44].

Т. Matsumoto и соавт. в 2021 г. опубликовали результаты ретроспективного исследования по лечению кабазитакселом пожилых пациентов с КРРПЖ. В исследование вошли 74 японских пациента, отобранных из 10 центров. Из них 50 были моложе 75 лет, а 24 – в возрасте 75 лет и старше [45].

В обеих группах наблюдалась сопоставимая частота висцеральных метастазов – 28 и 25% соответственно. Лечение кабазитакселом предшествовала различная первичная терапия: в частности, пациенты получали химиотерапию доцетакселом, при этом количество курсов варьировало от 5 до 12 циклов, составляя в среднем по 7,5 введений. Таргетные агенты, направленные на рецепторы андрогена, получали 84 и 83,3% больных соответственно. Медиана времени до развития кастрационной резистентности у лиц моложе 75 лет составила 1,21 года, а у пожилых пациентов – 1,68 года ($p < 0,12$). Кабазитаксел вводили в дозе 20–25 мг/м² каждые 3–4 нед. Все пациенты получали преднизолон в суточной дозе 10 мг (табл. 5).

Оценивали конечные точки: снижение ПСА, время до неэффективности лечения, ВБП, ОБ, а также профили безопасности.

Снижение уровня ПСА отмечалось у 55,8% молодых пациентов и у 79,2% пожилых. Интересно отметить, что 62,5% пациентов в возрасте 75 лет и старше достигли снижения уровня ПСА на 30% и более по сравнению с 32,6% больных моложе 75 лет ($p = 0,02$). Однако снижение уровня ПСА на 50% и более было одинаковым в обеих группах – 23,3 и 25%.

Медиана до неэффективности лечения, ВБП и ОБ у мужчин моложе 75 лет относительно лиц пожилого возраста составила 0,24 года по сравнению с 0,33 года ($p = 0,53$); 0,23 года относительно 0,43 года ($p = 0,32$) и 0,69 года против 1,17 года ($p = 0,08$).

Что касается частоты гематологической токсичности, то нейтропения 3-й степени и более констатирована в обеих группах практически с одинаковой частотой и составила 72 и 75%. Фебрильная же нейтропения наблюдалась несколько чаще у лиц моложе 75 лет относительно пожилых пациентов – 34 и 25% соответственно ($p < 0,59$).

Негематологическая токсичность 3-й степени и выше наблюдалась с одинаковой частотой – 24 и 20,8%. В целом профили безопасности у лиц более молодых и пожилого возраста были сопоставимы [45].

Результаты этого исследования убедительно показали сопоставимую эффективность и безопасность применения кабазитаксела, а также выгодную пользу у пожилых больных 75 лет и старше с КРППЖ по сравнению с молодыми пациентами.

Кабазитаксел и неблагоприятный прогноз

В ряде случаев у пациентов с мКРППЖ есть неблагоприятные клинические признаки, прогнозирующие плохой исход. К ним относятся: наличие висцеральных метастазов, развитие резистентности к кастрации в течение 12 мес после хирургической или химической депривации, повышение лактатдегидрогеназы выше верхней границы нормы, ECOG 2, сывороточный альбумин ≤ 4 г/дл, щелочная фосфатаза выше верхней границы нормы [46, 47].

Соматические мутации в ряде генов усугубляют плохой прогноз и ответную реакцию на применение препаратов, направленных на рецепторы андрогена, однако они не препятствуют ответу на химиотерапию на основе таксанов [48, 49].

В клиническом рандомизированном контролируемом исследовании III фазы AFFIRM по применению энзалутамида у больных КРППЖ с метастазами в печень и/или легкие не получено различий в ВБП по рентгенологическим данным между группами с энзалутамидом и плацебо. Медиана при этом составила 1,9 и 2,7 мес соответственно (ОР 1,04, 95% ДИ 0,57–1,87) [50].

Аналогичные результаты представлены в клиническом исследовании PREVAIL по лечению мКРППЖ с висцеральными метастазами. Они также не показали различий в ВБП по радиологическим данным при применении энзалутамида [51].

В 2018 г. в журнале «Европейская урология» («European Urology») были опубликованы консенсусные рекомендации по лечению мКРППЖ с плохим прогнозом, в которых содержится информация о необходимости применения в качестве терапии 1-й линии таксанов по сравнению с препаратами, направленными на рецепторы андрогена [52].

В июле 2021 г. в «Анналах онкологии» («Annals of Oncology») М. Annala и соавт. представили результаты многоцентрового рандомизированного открытого исследования II фазы по применению кабазитаксела по сравнению с абиратероном или энзалутамидом при мКРППЖ с неблагоприятным прогнозом (NCT02254785). Исследование проведено в 15 центрах Канады и Австралии. Метастатический характер заболевания подтверждался с помощью компьютерной томографии и/или остеосцинтиграфии, а резистентность к кастрации – как рентгенологическое прогрессирование и/или повышение уровня ПСА, несмотря на кастрационный уровень тестостерона в крови [53].

Неблагоприятный прогноз заболевания определялся одним из следующих факторов: наличие метастазов в печени, легких, развитие кастрационной резистентности с момента метастазирования в течение 12 мес от начала АДТ, а также присутствие по крайней мере 4 из следующих 6 факторов: концентрация лактатдегидрогеназы выше верхнего уровня нормы, ECOG 0–1, уровень щелочной фосфатазы выше верхней границы нормы, сывороточный альбумин $\leq 4,0$ г/дл, менее 36 мес от начала терапии по депривации андрогенов до включения в исследование.

Рандомизация случайная в соотношении 1:1. Пациентам группы А назначали кабазитаксел в дозе 25 мг/м² в виде однократной инфузии каждые 3 нед в комбинации с преднизоном 10 мг/сут. Представители группы В получали либо энзалутамид 160 мг перорально, либо абиратерон 1000 мг перорально и преднизон 10 мг/сут на усмотрение исследователя. Лечение продолжалось до прогрессирования заболевания, неприемлемой токсичности или отзыва больным информированного согласия.

Таблица 6. Характеристика пациентов, участвовавших в исследовании NCT02254785 [53]
Table 6. The characteristics of patients in NCT02254785 trial [53]

Критерии	Группа А	Группа В
Медиана возраста, лет	68,0	67,5
Медиана ПСА, нг/мл	18,7	39,4
ECOG 0–1, n (%)	41 (91)	48 (96)
Метастазы в кости, n (%)	36 (80)	44 (88)
Метастазы в легкие, n (%)	11 (24)	12 (24)
Метастазы в печень, n (%)	5 (11)	12 (24)
Резистентность к кастрации в течение 12 мес с начала АДТ, n (%)	41 (91)	42 (84)
Доцетаксел при метастатическом гормоночувствительном раке простаты, n (%)	13 (29)	12 (24)
Доцетаксел при метастатическом гормонорезистентном раке простаты, n (%)	12 (27)	14 (28)

Первичными конечными точками были степень клинической пользы терапии 1-й линии, которая определялась как снижение уровня ПСА на 50% и более от исходного уровня, измеряемый рентгенологический ответ любой продолжительности или стабилизация процесса в течение 12 нед и более при отсутствии других показателей прогрессирования. Вторичными конечными точками для терапии 1-й линии были: продолжительность терапии, определяемая как время от рандомизации до прекращения лечения по любой причине, время до прогрессирования ПСА, время до любого прогрессирования и ВБП, ОВ, безопасность и токсичность, а также доля пациентов, подходящих для терапии 2-й линии, и доля пациентов, получавших терапию 2-й линии в рамках исследования.

Исследование продолжалось с ноября 2014 г. по декабрь 2017 г. Всего в него были включены 95 пациентов, из которых 45 получали кабазитаксел и 50 принимали ингибиторы пути рецепторов андрогена, причем 27 из них получали абиратерон, а 23 – энзалутамид.

Среди пациентов, участвовавших в исследовании, 25 больных из группы А и 26 из группы В получали доцетаксел при метастатическом гормоночувствительном, а впоследствии – при метастатическом гормонорезистентном раке предстательной железы. Метастазы в печень в 2,2 раза чаще наблюдались в группе В. По критериям включения пациенты обеих групп практически были сбалансированы, а имеющиеся незначительные различия – недостоверны (табл. 6).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что показатели клинической пользы 1-й линии (первичная конечная точка) были достоверно выше при применении кабазитаксела по сравнению с ингибиторами рецепторов андрогена – 80 и 62 % соответственно ($p=0,039$).

Доля больных, у которых наблюдалось стабильное течение заболевания на протяжении более 12 нед, составила 75% при инфузии кабазитаксела и 56% – при использовании ингибиторов рецепторов андрогена ($p=0,083$).

Не отмечалось различий по частоте ответа по рентгенограммам (22% против 21%) и снижения уровня ПСА на 50% и более (57% против 54%). Разницы во времени до прогрессирования, времени прогрессирования по ПСА, а также ВБП при терапии 1-й линии между группами не наблюдалось.

Анализ ОВ позволил выявить тенденцию к увеличению ее у пациентов, получавших кабазитаксел, по сравнению с группой, принимавшей ингибиторы рецепторов андрогена. Медиана при этом составила 37 и 15,5 мес соответственно (ОР=0,58; $p=0,073$), т.е. различия недостоверны. Аналогичная тенденция отмечалась и по времени до прогрессирования, при этом медиана при применении кабазитаксела составила 5,3 мес, а при назначении ингибиторов пути рецепторов андрогена – 2,8 мес (ОР=0,87; $p=0,52$); табл. 7.

Таблица 7. Клиническая эффективность терапии 1-й линии исследования NCT02254785 [53]
Table 7. Clinical efficacy of the first-line therapy in NCT02254785 trial [53]

Критерии	Группа А	Группа В	<i>p</i>
Показатель клинической пользы, %	80	62	0,039
Стабильное заболевание ≥ 12 нед, %	75	56	0,083
Медиана ОВ, мес	37	15,5	0,073
Медиана времени до прогрессирования, мес	5,3	2,8	0,52
Частота ответа по рентгенограммам, %	22	21	1,0
Частота ответа по ПСА $\geq 50\%$, %	57	54	0,84
Снижение дозы препаратов, %	24	6	0,018

Наиболее частым нежелательным явлением 3-й степени тяжести и выше была нейтропения, которая наблюдалась у 32% пациентов при приеме кабазитаксела (группа А) и отсутствовала в группе В. Диарея, инфекции и утомляемость в группе А наблюдались в 9, 9 и 7% случаев соответственно, в группе В – в 0, 0 и 5% соответственно. Побочные эффекты, связанные с кабазитакселем, послужили причиной прекращения лечения в 11% случаев, чего не наблюдалось в группе В. Снижение дозы потребовалось у 24% пациентов, получавших кабазитаксел, и у 6% больных при приеме ингибиторов рецепторов андрогена. Продолжительность терапии 1-й линии составила 6,6 мес для кабазитаксела и 5,5 – для препаратов, направленных на рецепторы андрогена.

Весьма интересные данные получены при оценке исследовательских конечных точек. Так, в момент отсеечения 56% пациентов из группы кабазитаксела и 60% получавших ингибиторы путей рецепторов андрогена перешли на противоположную терапию. При этом показатель клинической пользы для 2-й линии составил 63% для кабазитаксела и 54% – для ингибиторов рецепторов андрогена ($p=0,58$). Стабильное течение заболевания 12 нед и более у больных, получавших 2-ю линию терапии, было равно 63 и 42% в группах А и В соответственно ($p=0,17$).

Полученные результаты исследования показали более высокий уровень клинической пользы у пациентов с мКРРПЖ с неблагоприятным прогнозом при применении кабазитаксела в 1-й линии. У них также наблюдалась тенденция к существенно более длительной общей продолжительности жизни.

Интересно отметить, что частота объективного ответа по ПСА была достаточно высокой и одинаковой в обеих группах. Такой факт указывает на то, что пациенты с плохим прогнозом могут получать пользу от применения ингибиторов рецепторов андрогена; это указывает на необходимость терапии данных пациентов как кабазитакселем, так и ингибиторами рецепторов андрогена [53].

Несколько ранее опубликованы результаты открытого многоцентрового исследования II фазы OSTRICH по лечению мКРРПЖ с неблагоприятным прогнозом при прогрессировании после применения доцетаксела. К факторам неблагоприятного прогноза были отнесены метастазы в печень, развитие кастрационной резистентности в течение 12 мес с момента начала АДТ, прогрессирование в течение 6 мес по завершении приема доцетаксела, статус ECOG 0–2, содержание тестостерона в крови менее 50 нг/дл.

После включения в исследование пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 между инфузией кабазитаксела в дозе 25 мг/м² каждые 3 нед в комбинации с преднизолоном и ингибиторами путей рецепторов андрогена – абиратероном 1000 мг плюс преднизон или энзалутамид

160 мг. Первичной конечной точкой было определение уровня клинической пользы. Он включал в себя отсутствие лучевой терапии, увеличение ECOG >2, отсутствие изменения терапии, а также радиологического прогрессирования через 12 нед.

В исследование были включены 106 пациентов, по 53 в каждую группу, медиана возраста составила 70 лет. ECOG 0–1 наблюдался у 93% пациентов, а ECOG 2 – только в 7% случаев. Из них 34% больных получали доцетаксел на этапе гормоночувствительного метастатического рака, а 39% пациентов ранее получали препараты, направленные на рецепторы андрогена. Уже через 12 нед 60% из группы пациентов, получавших кабазитаксел, и 51% больных, принимавших ингибиторы рецепторов андрогена, имели клиническое улучшение ($p=0,50$). По окончании 12 нед у 88% пациентов в группе кабазитаксела и у 67% в группе препаратов, направленных на рецепторы андрогена, отсутствовали радиологические признаки прогрессирования, различия между ними статистически значимы ($p=0,046$). После среднего периода наблюдения (16,4 мес) снижение уровня ПСА 50% и более наблюдалось у 23% получавших кабазитаксел и у 49% получавших ингибиторы путей рецепторов андрогена ($p=0,008$).

Медиана выживаемости без радиологического прогрессирования составила 6 мес при инфузии кабазитаксела и 5,8 – при приеме препаратов, направленных на рецепторы андрогена ($p=0,5$).

Медиана ОВ в группах кабазитаксела и препаратов, направленных на рецепторы андрогена, составила в среднем 15,3 и 13,8 мес соответственно ($p=0,8$).

Нежелательные явления 3-й степени и выше относительно чаще наблюдались у больных при приеме кабазитаксела, составляя 29% по сравнению с пациентами, принимавшими ингибиторы рецепторов андрогена, – 15% [54, 55].

Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии значимых различий при применении кабазитаксела и ингибиторов рецепторов андрогена по критерию клинической пользы у пациентов с мКРРПЖ с неблагоприятным прогнозом. Тем не менее через 12 нед у достоверно большего числа больных в группе кабазитаксела не отмечалось радиологического прогрессирования [54, 55].

Заключение

Кабазитаксел является новым таксаном с уникальным механизмом действия, показывающим высокую противоопухолевую активность при мКРРПЖ в условиях прогрессирования на фоне лечения доцетакселем и/или ингибиторами рецепторов андрогена. Клиническая эффективность кабазитаксела в терапии 1-й линии мКРРПЖ после доцетаксела выше, чем эффективность препаратов, направленных на рецепторы андрогена, – абиратерона и энзалутамида. У пожилых пациентов старше 75 лет использование кабазитаксела является эффективной и безопасной опцией при мКРРПЖ. В исследованиях *in vivo* показано отсутствие перекрестной резистентности у кабазитаксела к ингибиторам рецепторов андрогена.

При лечении мКРРПЖ наибольшей клинической выгодой обладает определенная последовательность опций: АДТ → доцетаксел → кабазитаксел → ингибиторы рецепторов андрогена. При других вариантах кабазитаксел проявляет меньшую эффективность.

Кабазитаксел показал клиническую эффективность у пациентов с неблагоприятным прогнозом. Препарат также продемонстрировал благоприятный профиль безопасности при применении в любых последовательностях.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Shiota M, Eto M. Current status of primary pharmacotherapy and future perspectives toward upfront therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Int J Urol*. 2016;23(5):360-9.
- Sathianathan NJ, Koschel S, Thangasamy IA, et al. Indirect comparisons of efficacy between combination approaches in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Eur Urol*. 2020;77:365-72. DOI:10.1016/j.eururo.2019.09.004
- Harris WP, Mostaghel EA, Nelson PS, Montgomery B. Androgen deprivation therapy: progress in understanding mechanisms of resistance and optimizing androgen depletion. *Nat Clin Pract Urol*. 2009;6(2):76-85.
- Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med*. 2004;351(15):1502-12.
- De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, 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(9794):1147-54.
- Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013;369(3):213-23.
- Angelergues A, Efstathiou E, Gyftaki R, et al. Results of the FLAC European Database of metastatic castration-resistant prostate cancer patients treated with docetaxel, cabazitaxel, and androgen receptor-targeted agents. *Clin Genitourin Cancer*. 2018;16(4):e777-e784.
- Oudard S. TROPIC: Phase III trial of cabazitaxel for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Future Oncol*. 2011;7(4):497-506.
- Eisenberger M, Hardy-Bessard AC, Kim CS, 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(28):3198-206.
- De Wit R, de Bono J, Sternberg CN, et al.; CARD Investigators. Cabazitaxel versus Abiraterone or Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381:2506-18. DOI:10.1056/NEJMoa1911206
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-49. DOI:10.3322/caac.21660
- Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020 [Sostoianie onkologicheskoi pomoshchi naseleniiu Rossii v 2019 godu. Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, AO Shakhzadovoi. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITs radiologii" Minzdrava Rossii, 2020 (in Russian)].
- Shore N, Oliver L, Shui I, et al. Systematic Literature Review of the Epidemiology of Advanced Prostate Cancer and Associated Homologous Recombination Repair Gene Alterations. *J Urol*. 2021;205(4):977-86. DOI:10.1097/JU.0000000000001570
- Scher HI, Solo K, Valant J, et al. Prevalence of prostate cancer clinical states and mortality in the United States: estimates using a dynamic progression model. *PLoS One*. 2015;10:e0139440.
- Morgan C, McEwan P, Chamberlain G, et al. PCN17 castration-resistant prostate cancer (CRPC): A UK epidemiology study. *Value in Health*. 2010;13:A26. DOI:10.1016/S1098-3015(10)72108-2
- Fuld AD, Young-Xu Y, Li S, et al. Predictors of overall survival (OS) in veterans with non-metastatic castration resistant prostate cancer (nmCRPC). *J Clin Oncol. Conf. suppl.*, 2018; p. 36. DOI:10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.e17057
- Hirst CJ, Cabrera C, Kirby M. Epidemiology of castration resistant prostate cancer: A longitudinal analysis using a UK primary care database. *Cancer Epidemiol*. 2012;36:e349.
- Saad F, Mehra M, Small EJ, et al. A population-based study of the association of prostate-specific antigen doubling time (PSADT) with metastasis-free survival (MFS) and overall survival (OS) in nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (NMCRPC) patients (PTS). *J Urol*. 2018;199:e229. DOI:10.1016/j.juro.2018.02.614
- Parihar N. The global forecast of prostate cancer drug-treatable populations eligible for targeted anticancer therapies (2017–2027). *Ann Oncol*. 2018;29 (Suppl. 3):iii30. DOI:10.1093/annonc/mdy047.080
- Berthold DR, Pond GR, Soban F, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol*. 2008;26(2):242-5.
- Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med*. 2004;351(15):1513-20.
- Sternberg CN, Petrylak DP, Sartor O, et al. Multinational, double-blind, Phase III study of prednisone and either satraplatin or placebo in patients with castration-resistant prostate cancer progressing after prior chemotherapy: the SPARC trial. *J Clin Oncol*. 2009;27(32):5431-8.
- Oudard S, Banu E, Medioni J, et al. What is the real impact of bone pain on survival in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer treated with docetaxel? *BJU Int*. 2009;103(12):1641-6.
- Oudard S, Banu E, Scotte F, et al. Prostatespecific antigen doubling time before onset of chemotherapy as a predictor of survival for hormone-refractory prostate cancer patients. *Ann Oncol*. 2007;18(11):1828-33.
- Rowinsky EK, Tolcher AW. Antimitotubule agents. In: Cancer: principle and practice of oncology. Ed. V DeVita, S Hellman, SA Rosenberg. Philadelphia (PA): Lippincott, Williams and Wilkins, 2001; p. 431-51.
- Lockhart AC, Tirona RG, Kim RB. Pharmacogenetics of ATP-binding cassette transporters in cancer and chemotherapy. *Mol Cancer Ther*. 2003;2:685-98.
- Sanofi-aventis. XRP6258 investigator's brochure. Antony (France): Sanofi-aventis, 2000.
- Bart J, Groen HJ, Hendrikse NH, et al. The blood-brain barrier and oncology: new insights into function and modulation. *Cancer Treat Rev*. 2000;26:449-62.
- Hunter J, Jepson MA, Tsuruo T, et al. Functional expression of P-glycoprotein in apical membranes of human intestinal Caco-2 cells. Kinetics of vinblastine secretion and interaction with modulators. *J Biol Chem*. 1993;268:14991-7.
- Mita AC, Denis LJ, Rowinsky EK, et al. Phase I and Pharmacokinetic Study of XRP6258 (RPR 116258A), a Novel Taxane, Administered as a 1-Hour Infusion Every 3 Weeks in Patients with Advanced Solid Tumors. *Clin Cancer Res*. 2009;15(2):723-30. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-08-0596
- Pivot X, Koralewski P, Hidalgo JL, et al. A multicenter phase II study of XRP6258 administered as a 1-h i.v. infusion every 3 weeks in taxane-resistant metastatic breast cancer patients. *Ann Oncol*. 2008;19(9):1547-52. DOI:10.1093/annonc/mdn171
- Oudard SM, de Bono JS, Ozguroglu M, et al. Cabazitaxel plus prednisone/prednisolone significantly increases overall survival compared to mitoxantrone plus prednisone/prednisolone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) previously treated with docetaxel: final results with updated overall survival of a multinational Phase III trial (TROPIC). *Ann Oncol*. 2010;21 (Suppl. 8):VIII271.
- Schweizer MT, Antonarakis ES. Chemotherapy and its evolving role in the management of advanced prostate cancer. *Asian J Androl*. 2014;16:334-40.
- Center for Drug Evaluation and Research: NDA 20-1023 review: Cabazitaxel. Updated 2016. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/201023s000Approv.pdf. Accessed: 23.06.2021
- Shiota M, Nakamura M, Yokomizo A, et al. Efficacy and safety of cabazitaxel for castration-resistant prostate cancer in patients with >10 cycles of docetaxel chemotherapy: a multi-institutional study. *Med Oncol*. 2019;36(4):32. DOI:10.1007/s12032-019-1257-1
- Pond GR, Armstrong AJ, Wood BA, et al. Evaluating the Value of Number of Cycles of Docetaxel and Prednisone in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2012;61(2):363-9. DOI:10.1016/j.eururo.2011.06.034
- Kato S, Takai M, linuma K, et al. Sequential Docetaxel in ≥7 Cycles Followed by Cabazitaxel Improves Oncological Outcomes in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Scientific World Journal*. 2021. Available at: <https://www.hindawi.com/journals/tswj/2021/8824140/>. Accessed: 27.06.2021
- Sonpavde G, Bhor M, Hennessy D, et al. Sequencing of cabazitaxel and abiraterone acetate after docetaxel in metastatic castration-resistant prostate cancer: treatment patterns and clinical outcomes in multicenter community-based US oncology practices. *Clin Genitourin Cancer*. 2015;13:309-18.
- Maines F, Caffo O, Vecchia A, et al. Sequencing new agents after docetaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015;96:498-506.
- Van Soest RJ, van Royen ME, de Morree ES, et al. Cross-resistance between taxanes and new hormonal agents abiraterone and enzalutamide may affect drug sequence choices in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Cancer*. 2013;49:3821-30.
- Fitzpatrick JM, de Wit R. Taxane mechanisms of action: potential implications for treatment sequencing in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*. 2014;65:1198-204.
- Suzuki H, Castellano D, de Bono J, et al. Cabazitaxel versus abiraterone or enzalutamide in metastatic castration-resistant prostate cancer: post hoc analysis of the CARD study excluding chemohormonal therapy for castrate-naïve disease. *Jpn J Clin Oncol*. 2021;51(8):1287-97. DOI:10.1093/jcco/hyab028
- Suzuki H, Shin T, Fukasawa S, et al. Efficacy and safety of abiraterone acetate plus prednisone in Japanese patients with newly diagnosed, metastatic

- hormone-naïve prostate cancer: final subgroup analysis of LATITUDE, a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Jpn J Clin Oncol.* 2020;50:810-20.
44. Droz JP, Efstathiou E, Yildirim A, et al. First-line treatment in senior adults with metastatic castration-resistant prostate cancer: A prospective international registry. *Urol Oncol.* 2016;34(5):234.e21-9.
 45. Matsumoto T, Shiota M, Nakamura M, et al. Efficacy and safety of cabazitaxel therapy in elderly (≥ 75 years) patients with castration-resistant prostate cancer: A multiinstitutional study. *Prostate Int.* 2021;9(2):96-100.
 46. Armstrong AJ, Lin P, Higano CS, et al. Development and validation of a prognostic model for overall survival in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Ann Oncol.* 2018;29:2200-7.
 47. Khalaf DJ, Avilés CM, Azad AA, et al. A prognostic model for stratifying clinical outcomes in chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer patients treated with abiraterone acetate. *Can Urol Assoc J.* 2018;12:E47-E52.
 48. Abida W, Cyrta J, Heller G, et al. Genomic correlates of clinical outcome in advanced prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019;116:11428-36.
 49. Corn PG, Heath El, Zurita A, et al. Cabazitaxel plus carboplatin for the treatment of men with metastatic castration-resistant prostate cancers: a randomised, open-label, phase 1–2 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(10):1432-43.
 50. Loriot Y, Fizazi K, de Bono JS, et al. Enzalutamide in castration-resistant prostate cancer patients with visceral disease in the liver and/or lung: outcomes from the randomized controlled phase 3 AFFIRM trial. *Cancer.* 2017;123(2):253-62.
 51. Alumkal JJ, Chowdhury S, Loriot Y, et al. Effect of visceral disease site on outcomes in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with Enzalutamide in the PREVAIL trial. *Clin Genitourin Cancer.* 2017;15(5):610-17.e3.
 52. Gillessen S, Attard G, Beer TM, et al. Management of patients with advanced prostate cancer: the report of the advanced prostate cancer consensus conference APCCC 2017. *Eur Urol.* 2018;73(2):178-211.
 53. Annala M, Fu S, Bacon JW, et al. Cabazitaxel versus abiraterone or enzalutamide in poor prognosis metastatic castration-resistant prostate cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase II trial. *Ann Oncol.* 2021;32(7):896-905. DOI:10.1016/j.annonc.2021.03.205.
 54. Van der Zande K, van der Noort V, Busard M, et al. First results from a randomized phase II study of cabazitaxel (CBZ) versus an androgen receptor targeted agent (ARTA) in patients with poor-prognosis castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol.* 2021;39(15, Suppl.):5059. DOI:10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.5059
 55. Wallis CJD. First Results from a Randomized Phase II Study of Cabazitaxel vs an Androgen Receptor Targeted Agent in Patients with Poor-Prognosis Castration-Resistant Prostate Cancer at the 2021 American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting #ASCO21. June, 4–8, 2021.



OMNIDOCTOR.RU

Статья поступила в редакцию / The article received: 04.08.2021
Статья принята к печати / The article approved for publication: 08.10.2021

КАБАЗИТАКСЕЛ 60 МГ³

КАБАЗРЕД®

ТЕРАПИЯ РПЖ* НЕ МОЖЕТ ЖДАТЬ

Кабазитаксел достоверно
снижает риск смерти
от РПЖ* на 30 %¹



КАБАЗРЕД® – кабазитаксел
с ОПТИМАЛЬНОЙ СТОИМОСТЬЮ²

* РПЖ – Рак предстательной железы

1. De Bono et al. Lancet 2010; 367: 1147-1154.

2. Государственный реестр предельных отпускных цен. 25.06.2021
<https://grls.rosminzdrav.ru>

3. Инструкция по медицинскому применению препарата Кабазред. ЛП-004783.

Циркулирующие и диссеминированные опухолевые клетки как возможный фактор прогноза онкологических заболеваний

А.Д. Каприн¹, С.В. Зацаренко^{✉2}, С.А. Иванов², Л.Ю. Гривцова²

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

²Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия

Аннотация

Обоснование. Отдаленное метастазирование остается основной причиной гибели пациентов, несмотря на определенные успехи диагностики и лечения солидных опухолей. Это обосновывает актуальность изучения способов своевременной диагностики микрометастазов опухоли и роли опухолевых клеток, сохранившихся в периферической крови или диссеминированных по костному мозгу после лечения.

Цель. Обобщение данных, посвященных значимости и методологии определения циркулирующих в периферической крови и диссеминированных по костному мозгу опухолевых клеток при различных формах рака.

Материалы и методы. Проанализированы зарубежные и отечественные статьи по данной тематике, опубликованные в базах данных eLibrary, PubMed, Medline, Scopus.

Результаты. В литературном обзоре освещены современные методы определения, проанализирована значимость выявления циркулирующих и диссеминированных опухолевых клеток в качестве клинических предикторов для определенных нозологических форм рака.

Заключение. Оценка циркулирующих и диссеминированных опухолевых клеток может стать новым поколением скрининга и оценки эффективности терапии злокачественных опухолей. Однако необходима и актуальна отработка методологии их количественного и качественного выявления и методов оценки функциональной активности.

Ключевые слова: циркулирующие опухолевые клетки, диссеминированные опухолевые клетки, периферическая кровь, костный мозг, метастазирование, онкологические заболевания

Для цитирования: Каприн А.Д., Зацаренко С.В., Иванов С.А., Гривцова Л.Ю. Циркулирующие и диссеминированные опухолевые клетки как возможный фактор прогноза онкологических заболеваний. Современная Онкология. 2021; 23 (3): 490–495. DOI: 10.26442/18151434.2021.3.200945

Введение

Злокачественные опухоли – одна из самых значимых медицинских и социальных проблем в мире. Онкологические заболевания в России ежегодно уносят почти 300 тыс. жизней, а число заболевших за год приближается к 600 тыс. [1].

Более 100 лет изучается процесс метастазирования опухоли. С каждым годом диагностика и лечение пациентов с солидными опухолями достигают определенных успехов, несмотря на это, отдаленное метастазирование остается основной причиной гибели пациентов. После выхода из первичной опухоли часть опухолевых клеток оседает в костном мозге (КМ), создавая своеобразный опухолевый «резерв», сохраняющийся на протяжении длительного времени и опосредующий развитие отсроченных рецидивов болезни [2].

Факторы, определяющие длительность периода покоя диссеминированных опухолевых клеток (ДОК) и развитие отдаленных метастазов, до конца не ясны. Диагностическое оборудование устанавливает наличие опухолевого узла, когда его диаметр уже превышает 3–5 мм. Поэтому на сегодняшний день является актуальным изучение способов своев-

ременной диагностики микрометастазов опухоли и роли опухолевых клеток, сохранившихся в периферической крови или единичных диссеминированных по КМ опухолевых клеток у онкологических больных после лечения.

Циркулирующие опухолевые клетки (ЦОК) и ДОК – это эпителиальные клетки, которые присутствуют у онкологических больных и определяются в минимальных количествах (1×10^{-6} – 1×10^{-8}) среди лейкоцитов (ЦОК) или миелокариоцитов (ДОК). Считается, что их наличие свидетельствует о гематогенной диссеминации опухоли [3]. Известно свойство гетерогенности ЦОК (экспрессия стволовых маркеров, маркеров эпителиально-мезенхимального перехода, а также комбинация или отсутствие этих признаков), наличие рецепторов-мишеней таргетных препаратов (к примеру, HER2). Однако остается открытым вопрос о метастатических свойствах той или иной субпопуляции опухолевых клеток. Присутствие ЦОК и ДОК у радикально леченных больных относят к признакам резидуального рака, резистентного к проводимой терапии, для излечения которого необходима разработка новых эффективных методов. Выявление ЦОК и ДОК у нелеченных больных раком молочной

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Зацаренко Светлана Валерьевна – науч. сотр. лаб. клинической иммунологии МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: vesper04@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6335-1401; SPIN-код: 7894-9405

Каприн Андрей Дмитриевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., ген. дир. ФГБУ «НМИЦ радиологии», дир. МНИОИ им. П.А. Герцена (филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»), гл. внештатный онколог Минздрава России. ORCID:0000-0001-8784-8415

Иванов Сергей Анатольевич – д-р мед. наук, проф. РАН, дир. МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». ORCID: 0000-0001-7689-6032

Гривцова Людмила Юрьевна – д-р биол. наук, зав. отд. лабораторной медицины МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: grivtsova@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9103-9688; SPIN-код: 4423-6844

[✉]Svetlana V. Zatsarenko – Res. Officer, Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre. E-mail: vesper04@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6335-1401; SPIN code: 7894-9405

Andrei D. Kaprin – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, National Medical Research Radiological Centre, Herzen Moscow Scientific Research Institute of Oncology – branch of the National Medical Research Center for Radiology. ORCID: 0000-0001-8784-8415

Sergei A. Ivanov – D. Sci. (Med.), Prof. RAS, Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0001-7689-6032

Lyudmila Yu. Grivtsova – D. Sci. (Biol.), Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre. E-mail: grivtsova@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9103-9688; SPIN code: 4423-6844

Circulating and disseminated tumor cells as a possible prognostic factor for oncological diseases

Andrei D. Kaprin¹, Svetlana V. Zatsarenko^{✉2}, Sergei A. Ivanov², Lyudmila Yu. Grivtsova²

¹National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russia;

²Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russia

Abstract

Background. Distant metastasis remains the main cause of death for patients, despite some successes in the diagnosis and treatment of solid tumors. This demonstrates the significance to study the methods for the timely detection of tumor micrometastases and to find the role of tumor cells preserved in peripheral blood or disseminated tumor cells in bone marrow after the end of the treatment.

Aim. To generalize the data concerning the significance and methodology of the determining circulating tumor cells in peripheral blood and disseminated tumor cells in bone marrow in case of different types of cancer.

Materials and methods. Foreign and domestic articles concerning this topic, published in eLibrary, PubMed, Medline, Scopus databases have been analyzed.

Results. The literary review deals with the modern methods of determination, we have analyzed the importance of identification of circulating and disseminated tumor cells as the clinical predictors for specific nosological types of cancer.

Conclusion. The enumeration of circulating and disseminated tumor cells could be a new generation of screening and evaluation of the efficacy of cancer therapy. However, it is necessary and up to date to develop the methodology of their quantitative and qualitative identification and to find the methods for evaluating functional activity.

Keywords: circulating tumor cells, disseminated tumor cells, peripheral blood, bone marrow, metastasis, oncological diseases

For citation: Kaprin AD, Zatsarenko SV, Ivanov SA, Grivtsova LYu. Circulating and disseminated tumor cells as a possible prognostic factor for oncological diseases. *Journal of Modern Oncology*. 2021; 23 (3): 490–495. DOI: 10.26442/18151434.2021.3.200945

железы (РМЖ), простаты, колоректальным раком (КРР) относят к неблагоприятным факторам прогноза. Современные исследования направлены на формирование доказательной базы для других нозологических форм рака. Для пациентов с солидными опухолями различных локализаций установлено, что ЦОК обнаруживаются в 20–45% случаев, частота выявления ДОК сопоставима и варьирует от 25 до 60% [4, 5]. В клинической практике определение ЦОК затруднительно по ряду причин: небольшое количество, гетерогенность популяции, недостаточная точность и специфичность диагностических тестов.

Методы определения ЦОК

Методы определения ЦОК представляют собой обширную панель технологий, способных определять различия в свойствах опухолевых и гемопоэтических клеток: физических (размер, плотность, деформируемость) и биологических (экспрессия белков на поверхности клеток, жизнеспособность). В настоящее время активно используются и разрабатываются иммуномагнитные, микропроточные, фильтрационные технологии [6].

Первой методикой определения ЦОК для клинического применения, которая получила одобрение Управления по контролю пищевых продуктов и лекарств в США, стала технология CellSearch (Janssen Diagnostics, Inc.). Методика полуавтоматическая и включает в себя иммунофлуоресценцию, иммуномагнитное разделение и проточную цитометрию. Метод изоляции ЦОК основан на применении антител против адгезивных молекул эпителиальных клеток. Образец периферической крови (7,5 мл) обогащается определенной фракцией клеток с использованием магнитных частиц. Определение ЦОК происходит с помощью антител к цитокератинам (СК8, СК18, СК19), лейкоцитарного антигена CD45, эпителиальной молекулы клеточной адгезии ЕpCAM и красителя клеточного ядра DAPI. В клинической практике методику разрешено применять при следующих локализациях злокачественных опухолей: РМЖ, рак простаты и толстого кишечника.

Определены референсные значения для РМЖ и рака простаты (<5 ЦОК в 7,5 мл крови), для КРР (<3 ЦОК); если уровень ЦОК выше, исследуемый образец положителен на на-

личие ЦОК [7]. Метод может быть легко стандартизован, однако существенным недостатком является высокая стоимость оборудования и расходных материалов.

Также применяют методы с использованием прямой визуализации клеток (иммуноцитохимия, иммуномагнитная сепарация CellSearch и Ariol, цифровая микроскопия ADM, оптоволоконное сканирование FAST и сканирующая лазерная цитометрия MAINTRAC).

Для более эффективного выявления редко встречающихся опухолевых клеток эпителиальной природы технологии FAST и ADM применяют совместно при анализе клеток крови, которые предварительно обработаны антителами к цитокератинам.

Лазерная цитометрия MAINTRAC выявляет ЦОК по экспрессии молекул ЕpCAM при отсутствии маркера CD45. Микропроточная система CTC-chip обладает высокой чувствительностью по улавливанию ЦОК из ламинарного потока крови, проходящей через чип с антителами к молекуле ЕpCAM. Метод применим для небольших объемов крови (2–3 мл) и считается высокочувствительным. Также отличается высокой чувствительностью метод полимеразной цепной реакции (ПЦР), основанный на анализе нуклеиновых кислот для молекулярных исследований ЦОК. Анализ экспрессии генов в ЦОК важен и может не только установить наличие опухолевых клеток в крови, но и определять тип опухоли. Оценка уровня экспрессии нескольких генов увеличивает специфичность и чувствительность метода.

Используя фильтрационную методику ISET (Isolation by Size of Epithelial Tumor cells), ЦОК можно выделить при вакуумной фильтрации периферической крови через мембрану с известными размерами пор. Метод высокочувствителен и специфичен при оценке морфологии клеток [8]. Достаточно перспективным в отношении выявления ЦОК представляется использование проточной цитометрии, которая позволяет не только проводить оценку их количества, но и оценивать качественный состав, выявлять дополнительные мишени для молекулярно-прицельной терапии [9]. Данная методика отработана и реализована в лаборатории иммунологии гемопоэза ФГБУ «НМИЦ им. Н.Н. Блохина» (руководитель Н.Н. Тупицын).

ЦОК при раке молочной железы

Многочисленные исследования посвящены прогностической способности ЦОК у пациенток с метастатическим РМЖ. Отмечено, что ЦОК почти не идентифицировали у здоровых женщин и при доброкачественных новообразованиях. М. Cristofanilli и соавт. показали, что пороговый уровень 5 ЦОК в 7,5 мл периферической крови является независимым прогностическим фактором общей (ОВ) и безрецидивной выживаемости [10]. Подобные результаты получены и в других исследованиях как при ранних, так и при метастатических формах РМЖ [11].

Исследование GeparQuattro, посвященное прогностическому значению ЦОК при местно-распространенном РМЖ для пациентов после неoadъювантной химиотерапии (ХТ), показало снижение частоты обнаружения ЦОК с 22 до 11% ($p=0,002$), а также снижение среднего количества опухолевых клеток. Корреляции между наличием и изменением числа ЦОК и клиническими характеристиками, а также первичным ответом опухоли на неoadъювантную терапию не обнаружено. Но у 11 (8%) из 133 пациентов после терапии отмечено появление ЦОК, хотя до нее клетки отсутствовали [12]. Однако наличие ЦОК коррелировало с показателями ОВ после неoadъювантной терапии. Исследователи отмечают, что обнаружение и характеристика ЦОК поможет лучше понять влияние неoadъювантной ХТ на распространение опухолевых клеток, что может значительно улучшить стратегию лечения.

T. Fehm и соавт. при участии 9 немецких университетских центров РМЖ провели проспективное исследование 254 пациенток с метастатическим РМЖ. Цель данного исследования состояла в том, чтобы определить HER2-статус ЦОК, используя методику CellSearch и AdnaTest Breast Cancer (высокоспецифичную иммуномагнитную систему). По результатам CellSearch определили, что 122 (50%) из 245 пациенток имели ≥ 5 ЦОК, и HER2-положительные ЦОК наблюдались у 50 (41%) из них. Аналогичные данные получены при использовании второй методики. Частота больных РМЖ с HER2-негативными первичными опухолями, но HER2-положительными ЦОК составила 32% (25 из 78) и 49% (28 из 57) по результатам 2 анализов соответственно. Можно предположить, что у пациентов с HER2-негативными первичными опухолями развиваются HER2-положительные ЦОК во время прогрессирования заболевания. Мониторинг экспрессии HER2 на ЦОК может быть полезен при исследованиях ответа на HER2-таргетную терапию [13].

В ретроспективном объединенном анализе данных 2436 пациенток с метастатическим РМЖ, проведенном М. Cristofanilli и соавт., изучали прогностическую способность ЦОК для стратификации пациентов с IV стадией заболевания. Пороговое значение 5 ЦОК на 7,5 мл крови использовали для стратификации пациентов, также принимая во внимание молекулярные подтипы, локализацию заболевания и предшествующее лечение. Все пациенты, уровень ЦОК которых был ниже порогового, имели более высокую медиану ОВ (36,3 мес против 16,0 мес, $p<0,0001$), аналогично для пациентов de novo (41,4 мес против 18,7 мес, $p<0,0001$) и пациентов с разными подтипами заболевания [14]. Исследование подтверждает прогностическую ценность уровня ЦОК.

В проспективном исследовании ФГБНУ «Томский НИМЦ» принимали участие 47 пациенток с первичным инвазивным РМЖ. Наличие ЦОК определяли с помощью проточного цитофлуориметра BDFACSCanto и моноклональных антител к CD45, CD44, CD24, EpCam, N-Cadherin. Выделено 6 разных фенотипов ЦОК. Значимое снижение 5-летней безметастатической выживаемости ($p<0,05$) наблюдалось в группах пациенток, у которых ЦОК обнаружены до лечения и имели следующие фенотипы: EpCam+CD45-CD44-CD24-Ncadherin+, EpCam+CD45-CD44+CD24-Ncadherin+, EpCam(m)-CD45-CD44+CD24-Ncadherin+, т.е. ЦОК с признаками эпителиально-мезенхимального перехода с маркерами, свойственными стволовым клеткам, или без них. Циркулирующие клетки с подобным фенотипом могут ис-

пользоваться для оценки риска гематогенного метастазирования, а также служить мишенью при подборе индивидуальной схемы терапии [15].

При проспективном исследовании клинико-морфологических характеристик пациенток с местно-распространенным и первично-операбельным РМЖ ЦОК выявлялись примерно с одинаковой частотой у 23 (88,5%) из 26 и 17 (81,0%) из 21 пациенток соответственно. Показатели безрецидивной выживаемости в группе с местно-распространенным РМЖ с позитивным статусом ЦОК были хуже, чем в группе с отрицательным статусом, однако разница между группами оказалась статистически незначима. У больных с положительным статусом ЦОК проанализирована степень злокачественности опухоли G2 (72,3%) и G3 (27,6%), отмечена тенденция к увеличению опухолей со степенью злокачественности G2. Оказалось, что у больных с люминарным В HER2-негативным подтипом ЦОК выявлялись значимо чаще ($p=0,05$), чем у больных с другими молекулярно-биологическими подтипами, что может позволить использование выявления ЦОК в качестве дополнительного критерия риск-стратификации больных при РМЖ [16].

ЦОК при раке предстательной железы

В исследовании ЦОК методикой CellSearch D. Danila и соавт. выявили более 5 ЦОК у 57% из 120 пациентов с метастатическим раком предстательной железы (РПЖ). Больше количество ЦОК зарегистрировано у первичных пациентов с метастазами в кость, чем в мягкие ткани. После проведения ХТ отмечено, что ОВ значимо выше у пациентов, чей уровень ЦОК составил менее 5 клеток в 7,5 мл периферической крови [17].

В работе F. Resel и соавт. также отмечено значимое снижение ОВ и выживаемости без прогрессирования – ВБП (безрецидивной выживаемости) при превышении порогового уровня ЦОК (более 4 клеток) у 30 пациентов с локализованным (местно-распространенным) и 30 пациентов с метастатическим гормоночувствительным РПЖ. Обнаружена значимая положительная корреляция между уровнем ЦОК и маркерами опухолевой нагрузки (простат-специфический антиген, стадии T, N, M; $p<0,001$) за исключением показателя Глисона [18]. Таким образом, в случае рака простаты определение уровня ЦОК может быть рассмотрено в качестве индивидуального фактора при определении схемы лечения пациента и иметь значение при оценке прогноза метастатического гормоночувствительного РПЖ.

W. Cieřlikowski и соавт. провели межгрупповое сравнение количества ЦОК системами CellSearch, EPISPOT и GILUPI CellCollector (устройства для обнаружения ЦОК in vivo) для 104 пациентов: 19 – с метастатическим и 85 – местно-распространенным РПЖ. С помощью системы CellSearch установлено значительно более высокое количество ЦОК по сравнению с другими методиками. Показатель ≥ 4 ЦОК был чувствительным предиктором метастатической болезни [чувствительность 0,500; специфичность 0,900; AUC (95% доверительный интервал) 0,760 (0,613–0,908)]. При включении клинических данных пациента (уровень простат-специфического антигена в сыворотке, балл по Глиссону, клиническая стадия) получены следующие показатели: чувствительность 0,611, специфичность 0,971, AUC (95% доверительный интервал) 0,901 (0,810–0,993). Эти результаты позволяют предположить, что большое количество ЦОК может способствовать идентификации пациентов с высоким риском метастатического поражения на момент постановки диагноза [19].

ЦОК при колоректальном раке

В проспективном многоцентровом исследовании S. Cohen и соавт. у 430 пациентов с метастатическим КРП методом CellSearch определен порог неблагоприятного прогноза >3 ЦОК в 7,5 мл периферической крови. ЦОК определяли до лечения, а также после 1, 2 и 3-го курсов терапии. Выявлено, что медианы ОВ и ВБП значимо ниже для пациентов с

неблагоприятным прогнозом [20]. К подобному выводу пришли J. Toi и соавт. после обследования 467 пациентов, у которых определяли исходный уровень ЦОК и их количество в разные моменты времени во время лечения. У 29% пациентов с исходно высоким уровнем ЦОК (3 и более в 7,5 мл крови) наблюдались значительно сниженные ВБП и ОВ. Во время лечения разница оставалась статистически значимой. Контроль уровня ЦОК до и во время лечения позволяет прогнозировать ВБП и ОВ у пациентов с распространенным КРР, получавших ХТ и таргетные агенты [21].

К выводу, что наличие ЦОК в крови может стать многообещающим биомаркером диагностики, мониторинга и прогнозирования выживаемости при КРР, пришли Y. Tan и соавт. после проведенного метаанализа, включавшего 15 опубликованных исследований с участием 3129 пациентов. Анализ разных подгрупп, которые отличались методикой обнаружения ЦОК, средним временем наблюдения, пороговым значением, показал, что у ЦОК-положительных пациентов снижена ОВ и наблюдалось прогрессирование заболевания [22].

Исследование ЦОК при раке других локализаций

M. Krebs и соавт., используя систему CellSearch, провели исследование по определению прогностической значимости ЦОК при немелкоклеточном раке легкого – НМРЛ (III–IV стадии). У 101 пациента определяли исходный уровень опухолевых клеток и уровень после 1-го цикла стандартной ХТ. Наибольшее количество ЦОК обнаружено у пациентов с IV стадией заболевания (0–146), при IIIВ стадии (0–3), при IIIА стадии ЦОК не обнаружено. ВБП и ОВ значительно снижались у пациентов с уровнем ЦОК больше 5 на 7,5 мл крови [23].

ЦОК при раке яичников (РЯ) исследованы A. Poveda и соавт. с применением CellSearch у 216 пациентов. Референсный диапазон составил <2 ЦОК в 7,5 мл крови. В группе с превышением выбранного диапазона наблюдали статистически значимое снижение ВБП и ОВ. Присутствие опухолевых клеток EpCAM+ в крови можно рассматривать в качестве неблагоприятного прогноза. Предполагается, что малое число пациентов с наличием ЦОК обусловлено тем, что метастазирование не является гематогенным. Возможно, в данном случае снижена экспрессии маркера EpCAM (или он потерян) при эпителиально-мезенхимальном переходе [24]. Это обосновывает необходимость поиска других, более чувствительных подходов для выявления опухолевых клеток при РЯ.

В проспективном исследовании пациентов с меланомой L. Khoja и соавт. установили, что ОВ значимо снижается при превышении порогового уровня ЦОК, который составил 2 на 7,5 мл крови [25].

K. Gorges и соавт. пытались преодолеть такое непростое препятствие, как гетерогенность меланомы, при разработке биомаркеров прогнозирования и мониторинга терапии, используя комбинированный анализ количества ЦОК и циркулирующей опухолевой ДНК. Мутации в генах *BRAF*, *NRAS* первичной опухоли обнаружены в ЦОК и циркулирующих опухолевых ДНК в 47,6–70,6% всех случаев. Частные мутации, которые не обнаружены в первичной опухоли одного и того же пациента, обнаружены в ЦОК и циркулирующих опухолевых ДНК в 29,4–52,4% всех образцов. Исследование продемонстрировало преимущество такого анализа, который представляет комплексную информацию, включающую данные по количеству ЦОК и данные о мутационном статусе помимо биомаркеров LDH, S100 и прогнозирования опухолевой нагрузки. Такой прогностический подход может помочь персонализировать таргетную терапию и иммунотерапию для пациентов с меланомой [26].

Представленные исследования демонстрируют, что ЦОК являются независимым прогностическим фактором эффективности проводимой терапии, прогноза ОВ и ВБП. Также показано, что уровень ЦОК – специфичный и чувствительный показатель опухолевой гематогенной диссеминации.

Большинство имеющихся исследований демонстрируют различия количества ЦОК в качестве критерия прогноза.

Дальнейшие исследования повышения значимости ЦОК в качестве критерия прогноза должны быть направлены на оценку их жизнеспособности, изучение механизмов эпителиально-мезенхимального перехода (при котором происходит частичная или полная потеря эпителиального фенотипа), а также мезенхимально-эпителиального транзита. Необходима оценка возможных отличий мембранного профиля ЦОК от фенотипа клеток первичной опухоли и метастатических очагов. Это обосновано исследованиями пациентов с НМРЛ [27] и карциномой уротелия [28], в которых продемонстрирована важность экспрессии PDL1 на ЦОК, отличающая их от первичной опухоли. Подобные исследования открывают новые возможности проведения иммунотерапии с целью эрадикации минимального рака. Также в контексте ЦОК важно детальное изучение их иммунофенотипа и оценка возможной пропорции опухолевых стволовых клеток в пределах данной популяции.

Методы определения ДОК

Исследование ДОК возможно несколькими методами – иммуногистохимии, флуоресцентной микроскопии, однако приоритетным можно обозначить многоцветную проточную цитометрию высокого разрешения. Наиболее важное открытие в исследовании метастазов – доказательство распространения опухолевых клеток с так называемой стадии *in situ*, задолго до обнаружения первичной опухоли. От 10 до 20% всех случаев диссеминированного рака – это опухоли без выявленного первичного очага, где метастатическое поражение обнаруживается до первичной опухоли, которая иногда остается невыявленной.

В исследовании протоковой карциномы РМЖ *in situ* [29] продемонстрировано, что у 21% больных выявлены ДОК, а при микроинвазии частота таких случаев возрастает до 57%. Исследования на большем клиническом материале подтвердили данную тенденцию [30].

Однако очень важным моментом является контроль чистоты образца КМ, т.е. отсутствие разбавления образца клетками периферической крови, что соблюдается при условии набора не более 1 мл КМ. Также возможна поправка на гемодилуцию на основании способа, предложенного M. Loken и адаптированного в России [31].

При исследовании ДОК и ЦОК оценка их жизнеспособности и функциональной активности является одним из важных моментов, поскольку только жизнеспособные клетки способны к дальнейшему метастазированию. Метод EPISPOT (Epithelial ImmunoSPOT), разработанный C. Alix-Panabieres (Франция), идентифицирует ЦОК и ДОК по секретиремым опухолеспецифическим белкам и определяет жизнеспособность клеток. При помощи специальной мембраны, покрытой антителами, опухолевые клетки обогащаются негативной селекцией, с удалением гемопоэтических клеток. Далее с помощью флуоресцентно меченных антител происходит детекция секретиремых белков.

Часто для определения ДОК в КМ используется метод ПЦР. Чувствительность ПЦР при выявлении опухолевых клеток составляет 1 на 10^5 – 10^6 нормальных клеток КМ. Обнаружение в образцах тканей заданной матричной РНК производится модифицированным методом ПЦР с обратной транскрипцией. Выявление матричной РНК опухолевых антигенов (цитокератина, маммоглобина, ракового эмбрионального антигена), экспрессируемых опухолевыми клетками, свидетельствует о присутствии опухолевых клеток в крови и КМ [32].

Методика определения ДОК на высокоскоростном проточном цитофлуориметре Attun отработана в ФГБУ «НМИЦ им. Н.Н. Блохина». Клетки опухолевой линии РМЖ MCF-7 добавлены в пробы нормального КМ и четко определялись с помощью антител CD326PE/CD45FITC. Также показана возможность определения ДОК после обогащения магнитными частицами с анти-CD326 (MylytenyiBiotech, USA). Про-

точная цитофлуориметрия применена для детекции ДОК в КМ 65 пациенток с операбельным РМЖ (в 23% случаев выявлены ДОК). Авторы рекомендуют проводить оценку качественного состава КМ (миелограмма, клеточность) при каждом исследовании [33]. Применяя подобную методику, исследован КМ 38 первичных больных РМЖ. Единичные эпителиальные клетки обнаружены у 92,1%, микрометастазы – у 28,9%. Авторами обращается внимание, что большей чувствительностью для детекции ДОК и определения степени гематогенной диссеминации при РМЖ обладает проточная цитофлуориметрия, чем морфологические методы [34].

ДОК при раке молочной железы, желудка и яичников

Наличие ДОК в КМ при солидных опухолях изучается по нескольким направлениям – в качестве фактора прогноза рецидива и продолжительности жизни, а также потенциального маркера, позволяющего оценить эффективность проводимой терапии. Начинаясь изучение ДОК КМ, как и в случае с ЦОК, с анализа их количества и клинической значимости при РМЖ.

Результаты анализа данных 4703 пациенток из 9 исследований, подтверждающие связь между наличием микрометастазов в КМ во время диагностики РМЖ и плохим прогнозом, опубликованы S. Braun и соавт. в 2005 г. [35]. Одним из недостатков данной работы является большой объем образца КМ (более 1 мл). G. Gebauer и соавт. изучали аспираты КМ у 393 пациенток с РМЖ во время первичной операции методом иммуноцитохимического окрашивания эпителиальных клеток. ДОК детектировали у 166 пациенток. Многофакторное моделирование выявило, что присутствие ДОК в КМ коррелировало с неблагоприятным прогнозом (особенно это касается пациенток с метастазами в регионарные лимфатические узлы). Но наличие ДОК не является достаточным параметром для прогнозирования метастазирования. Установлено, что после 5-летнего наблюдения 65% пациенток, у которых обнаружены микрометастазы в КМ на момент постановки диагноза, живы без признаков прогрессирования, т.е. диссеминация процесса в КМ в период первичного оперативного лечения не обязательно приводит к развитию отдаленных метастазов [36].

В результате анализа КМ 726 пациенток с диагнозом РМЖ в университетских клиниках Осло, Мюнхена и Тюбингена (интервал наблюдения составил 31,7 мес после первичной диагностики РМЖ) микрометастазы в КМ обнаружены в 15,4% случаев ($n=112$). Безрецидивная и ОВ пациенток без микрометастазов составила 164 и 166 мес, а при их наличии – 105 и 103 мес ($p<0,0001$). Сохранение ДОК после первичного лечения может стать показанием для назначения длительной адъювантной терапии. До сих пор клиническое значение обнаружения ДОК при солидных опухолях, в частности при РМЖ, не подтверждено [37]. Выявление ДОК в КМ является одним из важнейших подходов для ранней диагностики метастазирования и улучшения результатов лечения РМЖ.

В ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (Республика Беларусь) с 2008 по 2014 г. проведено исследование адъювантной ХТ больных операбельным РМЖ промежуточной и высокой групп риска с микрометастазами в КМ (290 пациенток с I–III стадиями РМЖ). Трехлетняя безрецидивная выживаемость составила 88,7% (КМ не поражен), 69,3% (КМ поражен); $p<0,01$. ОВ составила 90,9%, а именно 96,4% (КМ не поражен), 79,7% (КМ поражен); $p=0,006$. Результаты исследования позволили считать наличие ДОК в КМ неблагоприятным прогностическим признаком. Разработан метод адъювантной ХТ с использованием паклитаксела отечественного производства. В результате его применения у пациенток с исходно пораженным КМ 3-летняя безрецидивная выживаемость практически перестала отличаться от группы пациенток с непораженным КМ: 81,6 и 88,7% ($p=0,29$) [32].

Следует отметить, что факт поражения КМ при РМЖ внесен в клинические рекомендации некоммерческим альянсом ведущих центров лечения рака NCCN с 2010 г. Определена

новая стадия заболевания M0 (i+), отражающая наличие микрометастазов, в том числе и в случае обнаружения опухолевых клеток в КМ или циркулирующей крови пациентов без признаков метастазирования [38].

При исследовании клинического значения определения ДОК в КМ при раке желудка китайскими учеными сделан вывод, что присутствие ДОК свидетельствует о плохом прогнозе. Также обнаружена значимая корреляция количества ДОК и стадии TNM ($p=0,038$). Корреляция с полом, возрастом, гистологической дифференцировкой и наличием метастазов в лимфатических узлах не выявлена [39].

Показана клиническая значимость оценки ДОК КМ при РЯ. Обнаружение ДОК можно считать неблагоприятным прогностическим признаком, при 3-летнем наблюдении показатели ОВ при наличии ДОК были значимо более низкими, чем при их отсутствии ($p=0,02$) [3].

При изучении 62 образцов КМ пациентов с НМРЛ ДОК детектировали в 43,5% случаев (в том числе при локализованном процессе). Частота обнаружения ДОК коррелировала со степенью дифференцирования опухоли. Корреляции с размером опухоли, статусом лимфоузлов, стадией опухолевого процесса не выявлено. ДОК выявляли методами проточной цитофлуориметрии (FACSCanto II) по экспрессии EPCAM или KL-1 и отсутствию экспрессии CD45 среди 20 млн миелокариоцитов (положительный случай – 1 ДОК на 10 млн миелокариоцитов) [40].

Наличие ДОК характеризует уровень поражения КМ во время диагностики и после лечения онкологического заболевания, что может быть полезным для уточнения степени диссеминации опухолевого процесса, а также в качестве маркера ответа на лечение. Это подтверждает целесообразность изучения КМ в качестве информативного диагностического органа.

Заключение

Представленный обзор наглядно демонстрирует необходимость более детального изучения ЦОК и ДОК у пациентов с различными нозологическими формами. Наличие опухолевых клеток в периферической крови и КМ после лечения ассоциируется с неблагоприятным отдаленным прогнозом (меньшими безрецидивной и ОВ), является одним из независимых критериев эффективности проводимой терапии, а также предиктором метастатического поражения. Клиническое значение ЦОК и ДОК при ряде форм опухолей еще окончательно не установлено. Также отсутствуют стандартизованные подходы количественной оценки единичных опухолевых клеток, что делает сложным контроль эффективности воздействия на микрометастазы лекарственной терапии. Некоторые свойства опухолевых клеток существенно затрудняют их идентификацию и выделение: малочисленность, гетерогенность, способность метастатических диссеминированных клеток оставаться «дремлющими» неопределенное время и возобновлять пролиферацию после различных сроков, устойчивости к ХТ, пластичность, т.е. способность к эпителиально-мезенхимальному и обратному переходам. Поэтому для современных клинических исследований актуальна отработка методологии выявления опухолевых клеток, циркулирующих в периферической крови и оседающих в КМ, в качестве маркеров прогноза. Важнейшей задачей является разработка высокоточных методик и расширение панели маркеров для идентификации, обогащения и характеристики ЦОК и ДОК.

Зарубежный и отечественный опыт свидетельствует, что ЦОК являются признаками прогрессирования опухолевого процесса, а выявление клеток опухоли в КМ может служить признаком ранней диссеминации. Методичная стандартизованная оценка ДОК в будущем, возможно, изменит подходы к стадированию некоторых видов рака. Идентификацию ЦОК и ДОК следует отнести к новому поколению методов скрининга и мониторинга злокачественных опухолей.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Тюляндин С.А., Жуков Н.В. Правда о российской онкологии: проблемы и возможные решения. Общероссийская общественная организация «Русское общество клинической онкологии». М., 2018 [Tyulyandin SA, Zhukov NV. The truth about Russian oncology: problems and possible solutions. All-Russian public organization "Russian Society of Clinical Oncology". Moscow, 2018 (in Russian)].
- Шляхтунов Е.А. Минимальная остаточная болезнь при солидных опухолях – современное состояние проблемы. *Новости хирургии*. 2014;22(6):735–42 [Shlyakhtunov EA. Minimal residual disease in solid tumors is the current state of the problem. *Novosti khirurgii*. 2014;22(6):735–42 (in Russian)].
- Тупицын Н.Н. Циркулирующие и диссеминированные раковые клетки при раке молочной железы и раке яичников. *Онкогинекология*. 2013;1:12–8 [Tupitsyn NN. Circulating and disseminated cancer cells in breast and ovarian cancer. *Onkogineko-logia*. 2013;1:12–8 (in Russian)].
- Pantel K, Alix-Panabieres C, Riethdorf S. Cancer micrometastases. *Nat Rev Clin Oncol*. 2009;6(6):339–51. DOI:10.1038/nrclinonc.2009.44
- Alix-Panabieres C, Schwarzenbach H, Pantel K. Circulating Tumor cells and circulating tumor DNA. *Ann Rev Med*. 2012;63:199–215. DOI:10.1146/annurev-med-062310-094219
- Али́кс Панабьерес Е., Пантел К. Циркулирующие опухолевые клетки: жидкостная биопсия рака. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2014;59(4):60–4 [Alix-Panabieres C, Pantel K. The circulating tumor cells: liquid biopsy of cancer. *Klinicheskaya laboratornaia diagnostika*. 2014;59(4):60–4 (in Russian)].
- Кит О.И., Новикова И.А., Никипелова Е.А., и др. Циркулирующие опухолевые клетки как высокоспецифичный прогностический фактор. Обзор литературы. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2014;12(2):252–7 [Kit OI, Novikova IA, Nikipelova EA, et al. Circulating tumor cells as a highly specific prognostic factor. Literature review. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2014;12(2):252–7 (in Russian)].
- Ненахова Ю.Н., Лядов В.К., Поддубная И.В. Циркулирующие опухолевые клетки: биология, методы выделения, клиническое значение при раке молочной железы. *Современная Онкология*. 2016;18(3):76–82 [Nenakhova YuN, Lyadov VK, Poddubnaya IV. Circulating tumor cells: biology, isolation methods, clinical significance in breast cancer. *Journal of Modern Oncology*. 2016;18(3):76–82 (in Russian)].
- Бжадуг О.Б., Гривцова Л.Ю., Тупицын Н.Н., и др. Циркулирующие опухолевые клетки в крови больных местнораспространенным и диссеминированным раком молочной железы. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. 2007;18(2):19–22 [Bzhadug OB, Grivtsova LYu, Tupitsyn NN, et al. Circulating tumor cells in the blood of patients with locally advanced and disseminated breast cancer. *Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS*. 2007;18(2):19–22 (in Russian)].
- Cristofanilli M, Budd G, Ellis MJ, et al. Circulating tumor cells, disease progression, and survival in metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2004;351:781–91. DOI:10.1056/NEJMoa040766
- Zhang L, Riethdorf S, Wu G, et al. Meta-analysis of the prognostic value of circulating tumor cells in breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2012;18(20):5701–10. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-12-1587
- Riethdorf S, Muller V, Zhang L, et al. Detection and HER2 expression of circulating tumor cells: prospective monitoring in breast cancer patients treated in the neoadjuvant GeparQuattro Trial. *Clin Cancer Res*. 2010;16(9):2634–45. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-09-2042
- Fehm T, Müller V, Aktas B, et al. HER2 status of circulating tumor cells in patients with metastatic breast cancer: a prospective, multicenter trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;124:403–12. DOI:10.1007/s10549-010-1163-x
- Cristofanilli M, Pierga JY, Reuben J, et al. The clinical use of circulating tumor cells (CTCs) enumeration for staging of metastatic breast cancer (MBC): International expert consensus paper. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019;134:39–45. DOI:10.1016/j.critrevonc.2018.12.004
- Кайгородова Е.В., Тарабановская Н.А., Суркова П.В., и др. Наличие в крови различных популяций циркулирующих опухолевых клеток у больных раком молочной железы до лечения: связь с пятилетней безметастатической выживаемостью. *Сибирский онкологический журнал*. 2020;19(6):57–65 [Kaigorodova EV, Tarabanovskaya NA, Surkova PV, et al. The presence of various populations of circulating tumor cells in the blood of breast cancer patients before treatment: association with five-year metastasis-free survival. *Siberian Journal of Oncology*. 2020;19(6):57–65 (in Russian)]. DOI:10.21294/1814-4861-2020-19-6-57-65
- Пономарев В.Е. Значение поражения лимфатических узлов и наличия циркулирующих опухолевых клеток при первично-операльном раке молочной железы: дис. ... канд. мед. наук. М., 2020. Режим доступа: <https://www.ronc.ru/>. Ссылка активна на 15.08.2020 [Ponomarev VE. Znachenie porazheniia limfaticheskikh uzlov i nalichiiia tsirkuliruiushchikh opukholevykh kletok pri pervichno-operabel'nom rake molochnoi zhelezy: dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 2020. Available at: <https://www.ronc.ru/>. Accessed: 15.08.2020 (in Russian)].
- Danila DC, Heller G, Gignac GA, et al. Circulating tumor cell number and prognosis in progressive castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2007;13(23):7053–58. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-07-1506
- Resel FL, San JML, Galante RI, et al. Prognostic significance of circulating tumor cell count in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Urology*. 2012;80(6):1328–32. DOI:10.1016/j.urology.2012.09.001
- Cieślakowski WA, Budna-Tukan J, Świerczewska M, et al. Circulating Tumor Cells as a Marker of Disseminated Disease in Patients with Newly Diagnosed High-Risk Prostate Cancer. *Cancers (Basel)*. 2020;12(1):160. DOI:10.3390/cancers12010160
- Cohen SJ, Punt CJ, Iannotti N, et al. Relationship of circulating tumor cells to tumor response, progression-free survival, and overall survival in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(19):3213–21. DOI:10.1200/JCO.2007.15.8923
- Tol J, Koopman M, Miller MC, et al. Circulating tumour cells early predict progression-free and overall survival in advanced colorectal cancer patients treated with chemotherapy and targeted agents. *Ann Oncol*. 2010;21(15):1006–12. DOI:10.1093/annonc/mdp463
- Tan Y, Wu H. The significant prognostic value of circulating tumor cells in colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Curr Probl Cancer*. 2018;42(1):95–106. DOI:10.1016/j.currprobcancer.2017.11.002
- Krebs MG, Sloane R, Pries L, et al. Evaluation and prognostic significance of circulating tumor cells in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(12):1556–63. DOI:10.1200/JCO.2010.28.7045
- Poveda A, Kaye SB, McCormack R, et al. Circulating tumor cells predict progression free survival and overall survival in patients with relapsed/recurrent advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2011;122(3):567–72. DOI:10.1016/j.ygyno.2011.05.028
- Khoja L, Lorigan P, Zhou C, et al. Biomarker utility of circulating tumor cells in metastatic cutaneous melanoma. *J Invest Dermatol*. 2013;133(6):1582–90. DOI:10.1038/jid.2012.468
- Gorges K, Wiltfang L, Gorges TM, et al. Intra-Patient Heterogeneity of Circulating Tumor Cells and Circulating Tumor DNA in Blood of Melanoma Patients. *Cancers (Basel)*. 2019;11(11):1685. DOI:10.3390/cancers11111685
- Guibert N, Delaunay M, Lusque A, et al. PD-L1 expression in circulating tumor cells of advanced non-small cell lung cancer patients treated with nivolumab. *Lung Cancer*. 2018;120:108–12. DOI:10.1016/j.lungcan.2018.04.001
- Bergmann S, Coym A, Ott L, et al. Evaluation of PD-L1 expression on circulating tumor cells (CTCs) in patients with advanced urothelial carcinoma (UC). *Oncoimmunology*. 2020;9(1):1738–98. DOI:10.1080/2162402X.2020.1738798
- Sänger N, Effenberger KE, Riethdorf S, et al. Disseminated tumor cells in the bone marrow of patients with ductal carcinoma in situ. *Int J Cancer*. 2011;129(10):2522–6. DOI:10.1002/ijc.25895
- Hüsemann Y, Geigl JB, Schubert F, et al. Systemic spread is an early step in breast cancer. *Cancer Cell*. 2008;13(1):58–68. DOI:10.1016/j.ccr.2007.12.003
- Гривцова Л.Ю., Тупицын Н.Н. Иммунологическая оценка гемодилюции костного мозга при лабораторных исследованиях (на основании теста М. Локен). *Медицинский алфавит*. 2015;4(18):67–70 [Grivtsova LYu, Tupitsyn NN. Immunological assessment of bone marrow hemodilution in laboratory studies (based on the M. Loken test). *Medical Alphabet*. 2015;4(18):67–70 (in Russian)].
- Козловская С.П., Антоненкова Н.Н., Жаврид Э.А. Современное состояние проблемы лечения пациенток с микрометастазами в костном мозге. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2016;12(1):12–8 [Kozlovskaya SP, Antonenkova NN, Zhavrid EA. The current state of the problem of treating patients with bone marrow micrometastases. *Tumors of Female Reproductive System*. 2016;12(1):12–8 (in Russian)].
- Давыдов М.И., Тупицын Н.Н., Григорьева Т.А., и др. Метод проточной цитометрии в оценке минимального поражения костного мозга у больных раком. *Иммунология гематопатологии*. 2014;2(1):8–17 [Davydov MI, Tupitsyn NN, Grigor'eva TA, et al. Flow cytometry method for assessing minimal bone marrow damage in cancer patients. *Hematopoiesis Immunology*. 2014;2(1):8–17 (in Russian)].
- Родионов В.В., Богомолова О.А., Кометова В.В. Метод проточной цитометрии в диагностике диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге у больных раком молочной железы. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2013;1:77–82 [Rodionov VV, Bogomolova OA, Kometova VV. Flow cytometry method in the diagnosis of disseminated tumor cells in the bone marrow in patients with breast cancer. *Ulyanovsk Medico-Biological Journal*. 2013;1:77–82 (in Russian)].
- Braun S, Vogl FD, Naume B, et al. A pooled analysis of bone marrow micrometastasis in breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353(8):793–802. DOI:10.1056/NEJMoa050434
- Gebauer G, Fehm T, Merkle E, et al. Epithelial cells in bone marrow of breast cancer patients at time of primary surgery. Clinical outcome during long-term follow-up. *J Clin Oncol*. 2001;19(16):3669–74. DOI:10.1200/JCO.2001.19.16.3669
- Janni W, Rack B, Kasprowitz N, et al. DTCs in breast cancer: clinical research and practice. *Recent Results Cancer Res*. 2012;195:173–8. DOI:10.1007/978-3-642-28160-0_15
- NCCN Guidelines. Version 1.2021. Breast Cancer NCCN Evidence Blocks™. 2021 Jan 15:M53.
- Wang G, Wang S, Li Y, et al. Clinical study of disseminated tumor cells in bone marrow of patients with gastric cancer. *Hepatogastroenterology*. 2013;60(122):273–6. DOI:10.5754/hge12599
- Джуманазаров Т.М., Чулкова С.В., Тупицын Н.Н., и др. Детекция диссеминированных опухолевых клеток и их взаимосвязь с популяцией костномозговых лимфоцитов у больных немелкоклеточным раком легкого. *Современная Онкология*. 2020;22(3):94–9 [Djumanazarov TM, Chulkova SV, Tupitsyn NN, et al. Detection of disseminated tumor cells and their relationship with a population of bone marrow lymphocytes in patients with non-small cell lung cancer. *Journal of Modern Oncology*. 2020;22(3):94–9 (in Russian)]. DOI:10.26442/18151434.2020.3.200137

Статья поступила в редакцию /

The article received: 19.10.2020

Статья принята к печати /

The article approved for publication: 08.10.2021



OMNIDOCTOR.RU

Феномен псевдопрогрессирования при иммунотерапии злокачественных новообразований: все ли так однозначно?

В.О. Саржевский[✉], В.Я. Мельниченко, И.В. Паньшина, Н.Е. Мочкин, В.С. Богатырев, М.М. Боршевецкая, Е.Г. Смирнова, А.Е. Банникова, А.А. Самойлова, А.А. Мамедова, А.А. Рукавицын, С.С. Васильев, О.Ю. Броннов
ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

При оценке эффекта терапии злокачественных новообразований ингибиторами CTLA-4, PD-1 и PD-L1 может иметь место феномен псевдопрогрессирования. Под псевдопрогрессированием понимают транзиторное увеличение объема опухоли за счет ее инфильтрации активированными иммунокомпетентными клетками (лимфоцитами, макрофагами), мобилизованными в очаг опухоли действием иммунотерапии. По мере реализации противоопухолевого эффекта активированных лимфоцитов и макрофагов опухоль с течением времени уменьшается или исчезает. Псевдопрогрессирование встречается с разной частотой при различных злокачественных новообразованиях. Может иметь значение и то, какой из иммунопрепаратов используется для лечения солидной опухоли или лимфопролиферативного заболевания. В настоящее время разработано несколько систем оценки эффекта иммунотерапии, которые могут помочь диагностировать феномен псевдопрогрессирования. Но, к сожалению, ни одна из этих систем не позволяет на 100% быть уверенными в правильности проведения дифференциального диагноза между псевдопрогрессированием и истинным прогрессированием опухоли. В случае ошибочного суждения об истинном прогрессировании заболевания иммунотерапия заканчивается, и пациент может не получить шанс на длительную ремиссию. На двух клинических примерах (иммунотерапия при метастатическом раке почки и при рецидивирующей лимфоме Ходжкина) авторы обсуждают подводные камни оценки эффективности терапии ингибиторами контрольных точек.

Ключевые слова: иммунотерапия, псевдопрогрессирование, ингибиторы CTLA-4, PD-1, PD-L

Для цитирования: Саржевский В.О., Мельниченко В.Я., Паньшина И.В., Мочкин Н.Е., Богатырев В.С., Боршевецкая М.М., Смирнова Е.Г., Банникова А.Е., Самойлова А.А., Мамедова А.А., Рукавицын А.А., Васильев С.С., Броннов О.Ю. Феномен псевдопрогрессирования при иммунотерапии злокачественных новообразований: все ли так однозначно? Современная Онкология. 2021; 23 (3): 496–500. DOI: 10.26442/18151434.2021.3.200952

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Саржевский Владислав Олегович – д-р мед. наук, проф. каф. гематологии и клеточной терапии Института усовершенствования врачей ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова». E-mail: vladsar100@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7164-6595

[✉]Vladislav O. Sarzhevskiy – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov National Medical and Surgical Center. E-mail: vladsar100@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7164-6595

Мельниченко Владимир Ярославович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. гематологии и клеточной терапии Института усовершенствования врачей ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-6728-6264

Vladimir I. Melnichenko – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov National Medical and Surgical Center. ORCID: 0000-0002-6728-6264

Паньшина Ирина Викторовна – зав. отд.-нием противоопухолевой лекарственной терапии ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0001-7529-0047

Irina V. Panshina – Department Head, Pirogov National Medical and Surgical Center. ORCID: 0000-0001-7529-0047

Мочкин Никита Евгеньевич – канд. мед. наук, доц. каф. гематологии и клеточной терапии Института усовершенствования врачей ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0001-5622-0828

Nikita E. Mochkin – Cand. Sci. (Med.), Pirogov National Medical and Surgical Center. ORCID: 0000-0001-5622-0828

Богатырев Владимир Сергеевич – врач-гематолог отд.-ния гематологии ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0001-6061-9428

Vladimir S. Bogatyrov – hematologist, Pirogov National Medical and Surgical Center. ORCID: 0000-0001-6061-9428

Боршевецкая Мария Михайловна – врач-онколог отд.-ния противоопухолевой лекарственной терапии ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0001-5376-6497

Maria M. Borshetsvetkaya – oncologist, Pirogov National Medical and Surgical Center. ORCID: 0000-0001-5376-6497

Смирнова Елена Григорьевна – врач-гематолог отд.-ния гематологии ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0003-1114-2592

Elena G. Smirnova – hematologist, Pirogov National Medical and Surgical Center. ORCID: 0000-0003-1114-2592

Банникова Анна Евгеньевна – врач-гематолог отд.-ния гематологии ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0003-3697-6876

Anna E. Bannikova – hematologist, Pirogov National Medical and Surgical Center. ORCID: 0000-0003-3697-6876

Самойлова Анастасия Александровна – врач-гематолог отд.-ния гематологии ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-3876-3869

Anastasia A. Samoylova – hematologist, Pirogov National Medical and Surgical Center. ORCID: 0000-0002-3876-3869

Мамедова Айсел Акиф кызы – врач-гематолог отд.-ния гематологии ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-7296-9190

Aysel A. Mamedova – hematologist, Pirogov National Medical and Surgical Center. ORCID: 0000-0002-7296-9190

Рукавицын Анатолий Анатольевич – канд. мед. наук, врач-гематолог отд.-ния гематологии ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-5027-6932

Anatolij A. Rukavitsin – Cand. Sci. (Med.), Pirogov National Medical and Surgical Center. ORCID: 0000-0002-5027-6932

Васильев Сергей Сергеевич – врач-онколог отд.-ния противоопухолевой лекарственной терапии ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0003-0118-7383

Sergei S. Vasilev – oncologist, Pirogov National Medical and Surgical Center. ORCID: 0000-0003-0118-7383

Броннов Олег Юрьевич – канд. мед. наук, зав. отд.-нием рентгенологии ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-2784-302X

Oleg Iu. Bronov – Cand. Sci. (Med.), Pirogov National Medical and Surgical Center. ORCID: 0000-0002-2784-302X

The phenomenon of pseudoprogression in cancer immunotherapy: is everything so unambiguous?

Vladislav O. Sarzhevskiy✉, Vladimir Y. Melnichenko, Irina V. Panshina, Nikita E. Mochkin, Vladimir S. Bogatyrov, Maria M. Borshevetskaya, Elena G. Smirnova, Anna E. Bannikova, Anastasia A. Samoylova, Aysel A. Mamedova, Anatolij A. Rukavitsin, Sergei S. Vasilev, Oleg Y. Bronov
Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow, Russia

Abstract

When evaluating the effect of therapy for malignant neoplasms with inhibitors of CTLA-4, PD-1 and PD-L1, the phenomenon of pseudoprogression may occur. Pseudoprogression is an increase in the volume of tumor tissue due to immunocompetent cells (lymphocytes, macrophages) mobilized into the tumor focus under the action of immunotherapy. As the antitumor effect of lymphocytes and macrophages is realized, the tumor decreases or disappears over time. Pseudoprogression occurs with varying frequency in various types of cancer. It may also matter which immune checkpoint inhibitors is used to treat a solid tumor or lymphoproliferative disease. Currently, several immune-related response-evaluation criteria have been developed, which can help diagnose the phenomenon of pseudoprogression. But, unfortunately, none of these criteria clearly distinguish pseudoprogression from true tumor progression. In the case of an erroneous judgment about the effect of treatment, immunotherapy ends, and the patient may not get a chance for long-term remission. Using two clinical examples (immunotherapy for metastatic kidney cancer and recurrent Hodgkin lymphoma), the authors discuss the pitfalls of evaluating the effectiveness of treatment with checkpoint inhibitors.

Keywords: immunotherapy, pseudoprogression, CTLA-4, PD-1, PD-L1 inhibitors

For citation: Sarzhevskiy VO, Melnichenko VY, Panshina IV, Mochkin NE, Bogatyrov VS, Borshevetskaya MM, Smirnova EG, Bannikova AE, Samoylova AA, Mamedova AA, Rukavitsin AA, Vasilev SS, Bronov OY. The phenomenon of pseudoprogression in cancer immunotherapy: is everything so unambiguous? *Journal of Modern Oncology*. 2021; 23 (3): 496–500. DOI: 10.26442/18151434.2021.3.200952

Широкое использование иммунотерапии для лечения злокачественных новообразований значимо расширило терапевтические возможности современной онкологии. Но наряду с революционными успехами в достижении противоопухолевого эффекта появился ряд новых вопросов, связанных с особым спектром токсических эффектов иммунотерапии, оптимальной продолжительностью лечения и оценкой его эффективности. Особенности оценки эффективности иммунотерапии, значимо отличающейся от оценки эффективности «стандартных» противоопухолевых цитостатиков, привели к появлению в клинической медицине термина «псевдопрогрессирование». Под псевдопрогрессированием понимают транзитное увеличение объема опухоли за счет ее инфильтрации активированными иммунокомпетентными клетками (лимфоцитами, макрофагами), мобилизованными в очаг опухоли действием иммунотерапии. Псевдопрогрессирование проявляется увеличением размеров и/или метаболической активности ранее определяемых очагов, а также в ряде случаев появлением новых очагов. Псевдопрогрессирование оценивается как визуально, так и с помощью инструментальных методов исследования. «Псевдо» в данном случае означает кажущееся прогрессирование опухоли. С течением времени по мере реализации противоопухолевого эффекта иммунотерапии объем опухолевой ткани уменьшается, а в некоторых случаях исчезает.

Впервые феномен псевдопрогрессирования описан при лечении метастатической меланомы ингибитором CTLA-4 – ипилимумабом [1]. В последующем псевдопрогрессирование отмечено и при использовании ингибиторов PD-1 и PD-L1 для лечения различных солидных злокачественных новообразований [2]. Псевдопрогрессирование на фоне иммунотерапии может наблюдаться также и у пациентов с лимфоидными опухолями, в частности с лимфомой Ходжкина [3].

В настоящее время отсутствует единое мнение о том, как часто встречается псевдопрогрессирование на фоне иммунотерапии ингибиторами контрольных точек. Это связано с широким разнообразием типов злокачественных опухолей, при которых используется данный класс препаратов, с различной эффективностью иммунотерапии при различ-

ных опухолях, а также с различиями в подходах оценки феномена псевдопрогрессирования. Ситуация осложняется еще и тем, что говорить о псевдопрогрессировании можно только в прошедшем времени. Только ретроспективная оценка сначала увеличивающейся, а затем уменьшающейся опухоли позволяет сделать вывод о том, имелось ли истинное прогрессирование или псевдопрогрессирование в период увеличения ткани опухоли. В ряде случаев псевдопрогрессирование ошибочно расценивается как истинное прогрессирование, иммунотерапия прекращается, пациент получает другой вид лечения, и оценить эффект непосредственно иммунотерапии уже не представляется возможным. В различных ретроспективных анализах оценки эффективности иммунотерапии приводятся разные данные о частоте встречаемости псевдопрогрессирования. Доля пациентов с псевдопрогрессированием, получавших ингибитор CTLA-4 (ипилимумаб) по поводу метастатической меланомы, составляла 9,7% [4]. При терапии ингибитором PD-1 (пембролизумаб) этой же категории пациентов (метастатическая меланома) псевдопрогрессирование определяли у 7% больных [5]. При ретроспективном анализе 2400 пациентов с метастатической меланомой, раком легкого, раком почки и другими солидными злокачественными новообразованиями атипичный ответ опухоли на терапию ингибиторами PD-1 определялся у 151 больного – 6% [6]. При оценке эффекта терапии ингибиторами PD-1 лимфомы Ходжкина доля пациентов с псевдопрогрессированием также колеблется: от 0 [7] до 14% [8].

Для объективизации оценки эффекта на иммунотерапию международными исследовательскими группами разработано несколько шкал и критериев, используемых как при солидных злокачественных новообразованиях, так и при лимфомах. При солидных новообразованиях таковыми критериями являются irRC [4], irRECIST [9] и iRECIST [10]. При лимфоидных опухолях используются критерии RECIL [11] и критерий LYRIC [12]. Указанные критерии призваны помочь клиницисту на основании прежде всего данных компьютерной томографии (КТ) и позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с КТ (ПЭТ/КТ), правильно оценить эффективность иммунотерапии и принять важное реше-

Рис. 1: *a, b* – увеличение целевых очагов в печени (*a* – до начала иммунотерапии; *b* – через 2 мес иммунотерапии); *c, d* – увеличение целевых очагов в проекции правого надпочечника и проекции зоны резекции (*c* – до начала иммунотерапии; *d* – через 2 мес иммунотерапии).

Fig. 1: *a, b* – an increase in target liver lesions (*a* – before the beginning of immunotherapy; *b* – 2 months after the initiation of immunotherapy); *c, d* – an increase in target lesions in the projection of the right adrenal gland and in the projection of the resection region (*c* – before the beginning of immunotherapy; *d* – 2 months after the initiation of immunotherapy).

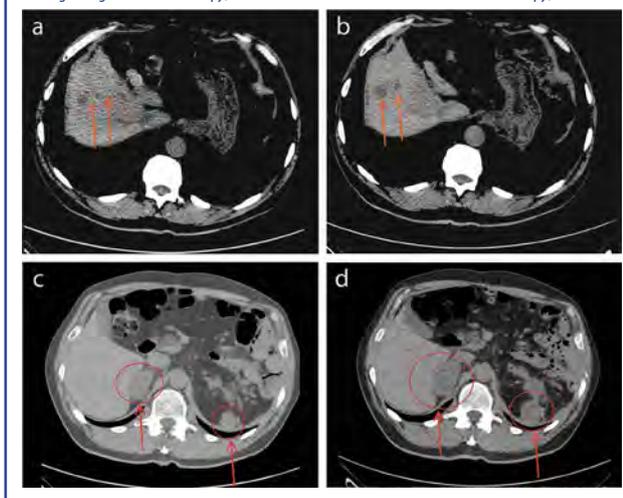
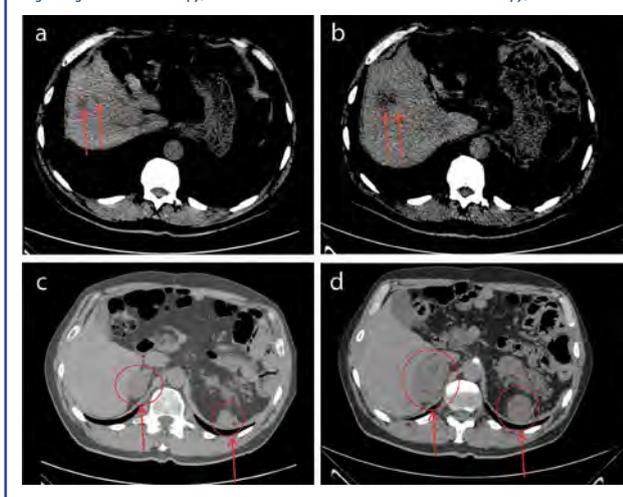


Рис. 2: *a, b* – увеличение целевых очагов в печени (*a* – до начала иммунотерапии; *b* – через 4 мес иммунотерапии); *c, d* – увеличение целевых очагов в проекции правого надпочечника и проекции зоны резекции (*c* – до начала иммунотерапии; *d* – через 4 мес иммунотерапии).

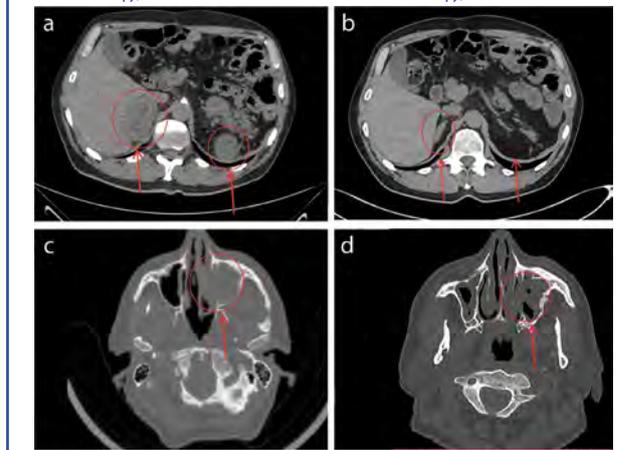
Fig. 2: *a, b* – an increase in target liver lesions (*a* – before the beginning of immunotherapy; *b* – 4 months after the initiation of immunotherapy); *c, d* – an increase in target lesions in the projection of the right adrenal gland and in the projection of the resection region (*c* – before the beginning of immunotherapy; *d* – 4 months after the initiation of immunotherapy).



ние о возможности продолжения лечения. При подозрении на псевдопрогрессирование и принятием решения продолжить лечение эффект иммунотерапии оценивается как «неподтвержденное прогрессирование» [10] или «неопределенный ответ» [12]. В отличие от «традиционных» критериев, используемых для оценки эффективности химиотерапии, в критериях, оценивающих эффект иммунотерапии, появился раздел, включающий информацию о клиническом статусе пациента. Только стабильное (или улучшающееся) состояние пациента на фоне иммунотерапии при увеличивающемся объеме опухоли дает основание подозревать псевдопрогрессирование и оценивать эффект лечения как «неподтвержденное прогрессирование» или «неопределенный ответ». Но всегда ли ухудшающееся состояние больного или появление новых жалоб, связанных с опухолью, свидетельствует об истинном прогрессировании заболевания на фоне иммунотерапии? Нет, не всегда. И два клинических примера, приведенных ниже, красноречиво опровергают те-

Рис. 3: *a, b* – значимое уменьшение целевого очага в проекции правого надпочечника и исчезновение опухоли в проекции зоны резекции (*a* – через 4 мес иммунотерапии; *b* – через 6 мес иммунотерапии); *c, d* – уменьшение объема опухоли в левой верхнечелюстной пазухе (*c* – через 4 мес иммунотерапии; *d* – через 6 мес иммунотерапии).

Fig. 3: *a, b* – the significant reduction of the tumor in the projection of the right adrenal gland and the disappearance of the tumor in the projection of the resection area (*a* – 4 months after the initiation of immunotherapy; *b* – 6 months after the initiation of immunotherapy); *c, d* – tumor volume reduction in the left maxillary sinus (*c* – 4 months after the initiation of immunotherapy; *d* – 6 months after the initiation of immunotherapy).



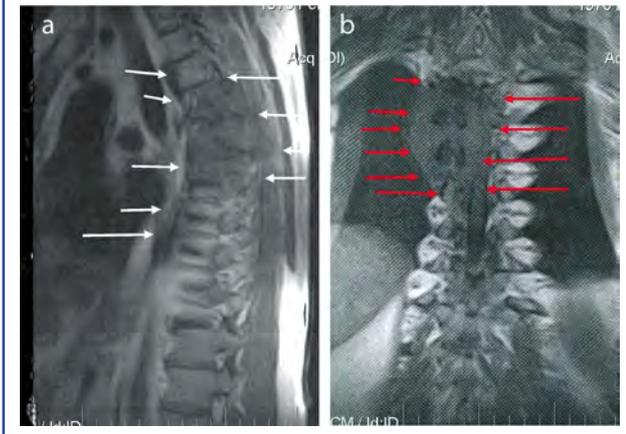
зис о том, что при подозрении на псевдопрогрессирование клиническое состояние больного должно обязательно либо улучшаться, либо оставаться стабильным.

Клинический пример 1

Пациент К., 71 год. В 2011 г. диагностирован светлоклеточный рак единственной левой почки. Проведено хирургическое лечение – резекция левой почки. В 2012 г. – местный рецидив опухоли, метастатическое поражение нисходящей ободочной кишки. Проведены резекция левой почки, а также удаление имплантационного метастаза нисходящей ободочной кишки. Прогрессирование онкопроцесса отмечено в марте 2014 г.: выявлены метастазы в забрюшинную клетчатку, имплантационные метастазы по брюшине. С июня 2014 г. – таргетная терапия сунитинибом с полным ответом после 2 курсов. Терапия сунитинибом продолжена, эффект сохранялся до марта 2016 г. В марте 2016 г. отмечено прогрессирование заболевания (метастазы в легких, в проекции резецированной почки, подкожной клетчатке). С марта 2016 по ноябрь 2016 г. – таргетная терапия эверолимусом. Эффект лечения – стабилизация, сохранявшаяся до ноября 2016 г. Ноябрь 2016 г. – прогрессирование заболевания (дальнейшее увеличение размеров узловых образований в подкожной клетчатке, в проекции резецированной почки, метастатические очаги в легких). С января 2017 по июнь 2017 г. – терапия бевацизумабом с временной стабилизацией. В июне 2017 г. отмечено дальнейшее прогрессирование опухолевого процесса (метастазы в печени, правом надпочечнике, легких). В июле 2017 г. начата терапия ниволумабом. При оценке эффекта через 2 мес иммунотерапии отмечено увеличение целевых очагов в печени, проекции зоны резекции, в проекции правого надпочечника (рис. 1).

Но состояние пациента оставалось стабильным, дополнительных жалоб не предъявлял. Эффект лечения трактован как «неподтвержденное прогрессирование», лечение ниволумабом продолжено. На 4-м месяце иммунотерапии состояние пациента незначительно ухудшилось. Ухудшение состояния выражалось в появлении болей в подглазничной области слева, заложенности носа. При обследовании выявлено объемное образование в проекции левой верхнечелюстной пазухи. Выполнены биопсия образования, ангиография артерий головного мозга, эмболизация левой верхнечелюстной артерии. По данным гистологического и иммуногистохимического исследования операционного материала – метастаз почечно-клеточной карциномы в пазуху носа. В этот же период времени проведен контроль уже оце-

Рис. 4. Массивный мягкотканый компонент опухоли протяженностью с Th_{IV} до Th_{VI} позвонков: а – сагиттальная проекция; б – фронтальная проекция.
Fig. 4. The extension of the large soft tissue component of the tumor was detected from Th_{IV} to Th_{VI} vertebrae: a – the sagittal projection; b – the frontal projection.



ниваемых таргетных очагов, выявивший дальнейшее увеличение размеров очаговых образований в печени, проекции правого надпочечника, в проекции зоны резекции (рис. 2).

Несмотря на продолжающееся увеличение опухолевых очагов, единственными клиническими проявлениями заболевания являлись появившиеся жалобы, связанные с болью в подглазничной области слева и заложенностью носа. С учетом того что исследование околоносовых пазух пациенту выполнялось впервые и ухудшение состояния связано только с этой локализацией опухоли, принято решение о продолжении иммунотерапии.

По данным контрольного обследования через 6 мес иммунотерапии отмечен регресс опухоли в рамках частично-го ответа (рис. 3), болевой синдром в подглазничной области слева исчез без использования анальгетиков.

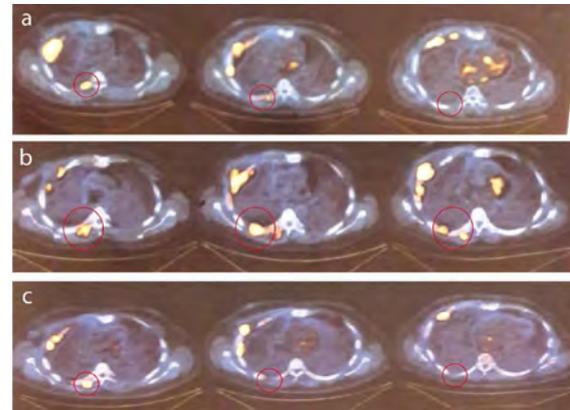
Полный ответ опухоли на терапию ниволумабом отмечен через 12 мес после начала лечения. Общая продолжительность иммунотерапии составила 2 года.

Клинический пример 2

Пациент Б., 51 год. В 2006 г. диагностирована лимфома Ходжкина, нодулярный склероз I типа, IV стадия. В качестве терапии 1-й линии проведено 6 циклов по схеме ABVD и дистанционная лучевая терапия на область лимфоузлов средостения, шеи, подмышечных лимфоузлов справа. В 2012 г. – поздний рецидив заболевания. Проведена полихимиотерапия 2-й линии (схема IGEV) с последующей высокодозной химиотерапией и трансплантацией периферических стволовых кроветворных клеток (2013 г.). Второй рецидив – в 2016 г. Проводилась терапия бендамустином, схемами ChVPP (хлорамбуцил, винбластин, преднизолон, прокарбазин) и РЕРС (прокарбазин, этопозид, преднизолон, циклофосфамид) без стойкого противоопухолевого эффекта. Ввиду прогрессирования заболевания в октябре 2018 г. начата иммунотерапия ниволумабом. После первого введения ниволумаба отмечено купирование В-симптомов. Самочувствие пациента оставалось стабильным на протяжении последующих 7 циклов иммунотерапии. После 8-го цикла у пациента появилась неврологическая симптоматика в виде слабости, уменьшения объема движений правой ноги, тяжести в правой половине живота, нарушения пассажа стула. По данным магнитно-резонансной томографии грудного отдела позвоночника в передней и паравerteбральной области справа определяется массивный мягкотканый компонент протяженностью с Th_{IV} до Th_{VI} позвонков (6,5 см), тотально заполняющий межпозвоночные отверстия справа, с компримированием дурального мешка на уровне Th_{IV}–Th_V–Th_{VI}, спинной мозг неструктурен на уровне Th_V–Th_{VI} (рис. 4).

С учетом предшествующей положительной динамики после начала иммунотерапии (улучшение самочувствия, исчезнове-

Рис. 5. Динамика изменений ткани опухоли по данным ПЭТ/КТ: а – до начала иммунотерапии; б – в период псевдопрогрессирования и ухудшения состояния (появление неврологической симптоматики); с – после регресса неврологической симптоматики.
Fig. 5. Dynamics of changes in tumor tissue according to the data of positron emission tomography combined with computed tomography: a – before the beginning of immunotherapy; b – in the period of pseudoprogression and the deterioration in the condition of patient (the development of neurological symptoms); c – after the regression of neurological manifestation.



ние В-симптомов) ситуация трактована как псевдопрогрессирование. Ухудшение после 8-го цикла ниволумаба объяснено сдавлением спинного мозга, увеличившимся на фоне псевдопрогрессирования мягкотканым компонентом. Гипотеза об имевшем месте псевдопрогрессирования оказалась верной. На фоне продолжения иммунотерапии пациент отметил регресс неврологической симптоматики, увеличение объема движений и силы правой ноги, восстановление пассажа стула. Феномен псевдопрогрессирования у пациента подтвердил и ретроспективный анализ исследований ПЭТ/КТ (рис. 5).

В дальнейшем на фоне продолжения иммунотерапии у пациента – полный ответ опухоли на лечение. Общее число циклов иммунотерапии ниволумабом составило 23 (закончены в декабре 2019 г.).

Обсуждение

Два приведенных клинических примера демонстрируют особенности оценки эффекта иммунотерапии как при солидных, так и при лимфоидных злокачественных новообразованиях. Цена правильности этой оценки очень высока. Если онколог или гематолог, назначивший иммунотерапию, ошибочно сделал вывод о неэффективности этого метода лечения, пациент может лишиться шанса получить длительную ремиссию заболевания. Как не ошибиться в таких непростых ситуациях?

Во-первых, необходимо помнить о вероятности феномена псевдопрогрессирования у пациентов, получающих ингибиторы CTLA-4, PD-1 и PD-L1. Как уже отмечено, эта вероятность относительно невысока (от 0 до 14%) [7, 8], но проблема в том, что провести дифференциальный диагноз между истинным прогрессированием и псевдопрогрессированием можно только ретроспективно. В большинстве случаев клиницисты, подозревая псевдопрогрессирование и принимая решение о продолжении иммунотерапии, ориентируются на общее состояние пациента. Если состояние пациента улучшается или остается стабильным, а визуальные (например, при оценке видного очага меланомы кожи) или инструментальные (КТ, ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография, ПЭТ/КТ) данные свидетельствуют об увеличении опухолевого очага, то феномен псевдопрогрессирования высоковероятен и следует продолжать лечение. В последующем необходимо выполнять регулярный контроль для оценки динамики размеров опухоли.

Во-вторых, важно знать, что псевдопрогрессирование может быть растянуто во времени, и это наглядно демонстрирует 1-й клинический пример. У нашего пациента с метастатическим раком почки псевдопрогрессирование отмечалось в течение первых 6 мес иммунотерапии, после которых от-

мечен значимый регресс опухоли, а через год опухоль перестала определяться доступными методами исследования. Следует также отметить, что для оценки эффекта иммунотерапии у этого пациента мы использовали критерии irRC [4], согласно которым через 4 мес после начала иммунотерапии мы должны были расценить эффект лечения как истинное прогрессирование, отметив увеличение опухоли дважды (через 2 и 4 мес терапии). Таким образом, существующие критерии оценки эффекта иммунотерапии не всегда позволяют четко оценить ее эффективность или неэффективность.

И в-третьих, в редких случаях, таких, как приведенные выше, ухудшение состояния пациента на фоне иммунотерапии не является признаком истинного прогрессирования заболевания. В случаях, когда опухоль или метастазы опухоли расположены в ограниченных костной тканью анатомических пространствах (мозговой череп, околоносовые пазухи, канал спинного мозга) или рядом с крупными нервными стволами, увеличивающийся на фоне псевдопрогрессирования мягкотканый компонент может временно ухудшать состояние больного.

В ряде случаев для правильной трактовки клинической ситуации кроме оценки общего состояния пациента и данных инструментальных исследований может рассматриваться вопрос о выполнении биопсии опухоли [13]. Но не всегда опухолевый очаг доступен для биопсии или проведение биопсии сопряжено с высоким риском. Кроме того, обнаружение в биопсированном очаге клеток опухоли вместо большого числа иммунокомпетентных клеток не может на 100% означать истинное прогрессирование опухоли. И этот тезис подтверждает первый клинический пример: биопсия ткани левой верхнечелюстной пазухи обнаружила клетки

рака, но это не означало, что число этих клеток значимо увеличится в будущем. Соответственно, вопрос о выполнении биопсии нужно решать индивидуально в каждом конкретном случае, а при получении результатов биопсии – оценивать их с учетом всех остальных данных о пациенте.

Еще один подход, который может помочь в проведении дифференциального диагноза между псевдопрогрессированием и истинным прогрессированием, – это оценка биомаркеров крови. Так при псевдопрогрессировании может быть отмечено значимое снижение уровня внеклеточной опухолевой ДНК в крови у пациентов с KRAS-мутированной аденокарциномой [14] или BRAF-мутированной меланомой [15]. В качестве биомаркера оценки псевдопрогрессирования может также рассматриваться интерлейкин-8. Уровень интерлейкина-8 в крови как маркера активности злокачественной опухоли снижается при псевдопрогрессировании и повышается при истинном прогрессировании [16].

Заключение

Оценка эффективности иммунотерапии злокачественных новообразований в ряде случаев является непростой задачей. Проводя лечение ингибиторами CTLA-4, PD-1 и PD-L1, необходимо помнить о вероятности феномена псевдопрогрессирования. Продемонстрированные клинические примеры показывают неоднозначность трактовки этого феномена и необходимость учета всех факторов, связанных с течением заболевания, у каждого конкретного больного.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Di Giacomo AM, Danielli R, Guidoboni M, et al. Therapeutic efficacy of ipilimumab, an anti-CTLA-4 monoclonal antibody, in patients with metastatic melanoma unresponsive to prior systemic treatments: clinical and immunological evidence from three patient cases. *Cancer Immunol Immunother.* 2009;58(8):1297-306.
- Chiou VL, Burotto M. Pseudoprogression and immune-related response in solid tumors. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2015;33(31):3541-3.
- Dercle L, Seban RD, Lazarovici J, et al. 18F-FDG PET and CT scans detect new imaging patterns of response and progression in patients with hodgkin lymphoma treated by anti-programmed death 1 immune checkpoint inhibitor. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* 2018;59(1):15-24.
- Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res.* 2009;15(23):7412-20.
- Hodi FS, Hwu WJ, Kefford R, et al. Evaluation of immune-related response criteria and RECIST v1.1 in patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab. *J Clin Oncol.* 2016;34(13):1510-7.
- Queirolo P, Spagnolo F. Atypical responses in patients with advanced melanoma, lung cancer, renal-cell carcinoma and other solid tumors treated with anti-PD-1 drugs: A systematic review. *Cancer Treat Rev.* 2017;59:71-8.
- Mokrane FZ, Chen A, Schwartz LH, et al. Performance of CT Compared with 18F-FDG PET in Predicting the Efficacy of Nivolumab in Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. *Radiology.* 2020;295(3):651-61.
- Sarzhetskii VO, Demina EA, Mochkin NE, et al. Checkpoint inhibitors and classical Hodgkin's lymphoma: efficacy and safety of pembrolizumab in relapsed/refractory tumor (experience at the NI Pirogov Russian National Medical Center of Surgery). *Clin Oncohematology.* 2021;14(1):53-62.
- Pignon JC, Jegede O, Shukla SA, et al. irRECIST for the evaluation of candidate biomarkers of response to nivolumab in metastatic clear cell renal cell carcinoma: analysis of a phase II prospective clinical trial. *Clin Cancer Res.* 2019;25(7):2174-84.
- Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol.* 2017;18(3):e143-52.
- Younes A, Hilden P, Coiffier B, et al. International Working Group consensus response evaluation criteria in lymphoma (RECIL 2017). *Ann Oncol.* 2017;28(7):1436-47.
- Cheson BD, Byrd JC, Rai KR, et al. Refinement of the Lugano Classification lymphoma response criteria in the era of immunomodulatory therapy. *Blood.* 2016;128(21):2489-96.
- Ma Y, Wang Q, Dong Q, et al. How to differentiate pseudoprogression from true progression in cancer patients treated with immunotherapy. *Am J Cancer Res.* 2019;9(8):1546-53.
- Guibert N, Mazieres J, Delaunay M, et al. Monitoring of KRAS-mutated ctDNA to discriminate pseudo-progression from true progression during anti-PD-1 treatment of lung adenocarcinoma. *Oncotarget.* 2017;8(23):38056-60.
- Lee JH, Long GV, Menzies AM, et al. Association between circulating tumor DNA and pseudoprogression in patients with metastatic melanoma treated with anti-programmed cell death 1 antibodies. *JAMA Oncol.* 2018;4(5):717-21.
- Sanmamed MF, Perez-Gracia JL, Schalper KA, et al. Changes in serum interleukin-8 (IL-8) levels reflect and predict response to anti-PD-1 treatment in melanoma and non-small-cell lung cancer patients. *Ann Oncol.* 2017;28(8):1988-95.



Статья поступила в редакцию / The article received: 12.05.2021
Статья принята к печати / The article approved for publication: 08.10.2021

OMNIDOCOR.RU

ВОСПОЛЬЗУЙТЕСЬ КЛИНИЧЕСКИ ПОДТВЕРЖДЕННЫМИ ПРЕИМУЩЕСТВАМИ ПРЕПАРАТА СТИВАРГА®



Назначайте препарат СТИВАРГА® пациентам с хорошим общим состоянием в качестве третьей линии терапии мКРП¹⁻³

- **Эффективность препарата доказана** в рандомизированных контролируемых исследованиях фазы 3 и в условиях реальной клинической практики более чем у 7400 пациентов во всем мире.^{1-3, 5-13}
- **Уникальный механизм действия** – предотвращение прогрессирования заболевания с помощью одного мультикиназного ингибитора, действующего в 4 направлениях, что дает пациентам возможность сделать перерыв в химиотерапии.¹⁴⁻²⁰
- **Препарат Стиварга® продемонстрировал более высокую эффективность** в третьей линии терапии мКРП у пациентов с хорошим общим состоянием.^{2-3, 5}
- **Раннее и проактивное ведение** и профилактика нежелательных явлений улучшают переносимость и увеличивают продолжительность лечения препаратом Стиварга®.^{6-8, 10, 13-21}
- **Входит в международные (NCCN, ESMO) и Российские рекомендации (AOP, RUSSCO) по лекарственному лечению мКРП** в качестве терапии 3 линии.²²⁻²⁸



Краткая инструкция по медицинскому применению препарата СТИВАРГА®

Международное непатентованное наименование: регорафениб. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 40,00 мг регорафениба. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Препарат Стиварга® применяется в качестве монотерапии для лечения следующих заболеваний: метастатический колоректальный рак у пациентов, которым уже проводилась или не показана химиотерапия фторпиримидиновыми препаратами, терапия, направленная против сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), и терапия, направленная против рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR); неоперабельные или метастатические желудочно-кишечные стромальные опухоли у пациентов при прогрессировании на терапии иматинибом и сунитинибом или при непереносимости данного вида лечения; печеночно-клеточный рак у пациентов, которым уже проводилась терапия сорафенибом. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к регорафенибу или любому другому компоненту, входящему в состав препарата, детский возраст до 18 лет, беременность и период грудного вскармливания, тяжелая степень печеночной недостаточности (класс С по классификации Чайлд-Пью), терминальная степень почечной недостаточности (опыт клинического применения отсутствует), совместное применение с сильными ингибиторами и индукторами CYP3A4. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ.** Необходимо соблюдать дополнительную осторожность при назначении препарата в следующих ситуациях: при нарушениях функции печени легкой и средней степени тяжести; при наличии факторов риска кровотечения, а также при совместном применении с антикоагулянтами и другими препаратами, повышающими риск кровотечений; при ишемической болезни сердца. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Наиболее частыми нежелательными реакциями являются: *очень часто:* тромбоцитопения, анемия, кровотечения*, повышение артериального давления, дисфония, ладонно-подошвенная эритродизестезия, кожная сыпь, диарея, стоматит, рвота, тошнота, гипербилирубинемия, повышение активности трансаминаз, снижение аппетита и потребления пищи, снижение массы тела, инфекции*, астения/общая слабость, боль различной локализации, повышение температуры тела, воспаление слизистых оболочек. *Часто:* лейкопения, алоpecia, сухость кожи, эксфолиативный дерматит, нарушение вкуса, сухость слизистой оболочки полости рта, гастроэзофагеальный рефлюкс, гастроэнтерит, головная боль, тремор, периферическая нейропатия, мышечные спазмы, протеинурия, гипотиреоз, гипокальциемия, гипофосфатемия, гипонатриемия, гипонатриемия, гипомагниемия, гиперурикемия, дегидратация, увеличение активности амилазы и липазы, отклонение от нормального значения международного нормализованного отношения (МНО).

*Сообщалось о летальном исходе в результате неблагоприятной реакции.

Регистрационный номер: ЛП-003405. Актуальная версия инструкции от 16.11.2020.

Производитель: Байер АГ, Германия.

Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

1. STIVARGA (regorafenib) Summary of Product Characteristics (global prescribing information). Whippany, NJ: Bayer Healthcare Pharmaceuticals; 2. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al; CORRECT Study Group. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013;381(9833):303-312. 3. Li J, Qin S, Xu R, et al; on behalf of the CONCUR Investigators. 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):619-629. 4. Инструкция по медицинскому применению препарата Стиварга® от 16.11.2020. 5. Eng C, Kim TW, Bendell J, et al; for the IMblaze370 Investigators. Atezolizumab with or without cobimetinib versus regorafenib in previously treated metastatic colorectal cancer (IMblaze370): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial [published online April 16, 2019]. *Lancet Oncol*. 2019;20(4):849-861. doi:10.1016/S1473-2045(19)30027-0. 6. Ducreux M, Petersen LN, Ohter L, et al; on behalf of the CORRELATE Investigators. Safety and effectiveness of regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer in routine clinical practice: final analysis from the prospective, observational CORRELATE study. Poster presented at: European Society for Medical Oncology (ESMO) 20th World Congress on Gastrointestinal Cancer; June 20-23, 2018; Barcelona, Spain. Poster 0-012. 7. 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. 8. Van Cutsem E, Martinelli E, Cascinu S, et al. Regorafenib for patients with metastatic colorectal cancer who progressed after standard therapy: results of the large, single-arm, open-label phase IIIb CONSIGN study. *Oncologist*. 2019;24(2):186-192. 9. Bekai-Saab TS, Ou F-S, Anderson DM, et al. Regorafenib dose optimization study (ReDOS): randomized phase II trial to evaluate dosing strategies for regorafenib in refractory metastatic colorectal cancer (mCRC)—an ACCRU Network Study. Poster presented at: American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2018 Gastrointestinal Cancers Symposium; January 18-20, 2018; San Francisco, CA. 10. Yamaguchi K, Komatsu Y, Satoh T, Uetake H, Yoshino T, et al. Large-scale, prospective observational study of regorafenib in Japanese patients with metastatic colorectal cancer in a real-world clinical setting. *Oncologist*. 2019;24:1-8. 11. Kopeckova K, Chlupakova R, Melichar B, et al. Regorafenib for metastatic colorectal carcinoma: a registry based analysis. Poster presented at: European Society for Medical Oncology (ESMO) 18th World Congress on Gastrointestinal Cancer; October 19-23, 2018; Munich, Germany. Abstract 468P. 12. Kudo T, Kagawa Y, et al. Phase II dose titration study of regorafenib for patients with unresectable metastatic colorectal cancer that progressed after standard chemotherapy. Abstract presented at: American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2018 Gastrointestinal Cancers Symposium; January 18-20, 2018; San Francisco, CA. Abstract 821. 13. Schulz H, Janssen J, Strauss UP, et al. Clinical efficacy and safety of regorafenib (REG) in the treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC) in daily practice in Germany: final results of the prospective multicentre non-interventional RECORA study. Poster presented at: American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2018 Gastrointestinal Cancers Symposium; January 18-20, 2018; San Francisco, CA. Abstract 748. 14. Zopf D, Fichtner I, Bhargava A, et al. Pharmacologic activity and pharmacokinetics of metaboles of regorafenib in preclinical models. *Cancer Med*. 2016;5(11):3176-3185. 15. Wilhelm SM, Dumas J, Adhane L, et al. Regorafenib (BAY 73-4506): a new oral multikinase inhibitor of angiogenic, stromal and oncogenic receptor tyrosine kinases with potent preclinical antitumor activity. *Int J Cancer*. 2011;129(11):245-255. 16. Zhao T, Adji AA. Targeting angiogenesis in cancer therapy: moving beyond vascular endothelial growth factor. *Oncologist*. 2015;20(6):669-673. 17. Matsushita H, Rousset MF, Ashmun RA, Shen C. Colony-stimulating factor 1 regulates novel cyclins during the G1 phase of the cell cycle. *Cell*. 1991;65(4):701-713. 18. George S, Wang D, Heinrich MC, et al. Efficacy and safety of regorafenib in patients with metastatic and/or unresectable Q1 stromal tumor after failure of metimib and sunitinib: a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol*. 2015;33(19):2401-2407. 19. Schmiester R, Hoffmann J, Becker M, et al. Regorafenib (BAY 73-4506): antitumor and antimetastatic activities in preclinical models of colorectal cancer. *Int J Cancer*. 2014;135(6):1487-1494. 20. Takigawa H, Kitada Y, Shingawa K, et al. Multikinase inhibitor regorafenib inhibits the growth and metastasis of colon cancer with abundant stroma. *Cancer Sci*. 2016;107(5):601-606. 21. Grothey A, George S, Van Cutsem E, et al. Optimizing treatment outcomes with regorafenib: personalized dosing and other strategies to support patient care. *Oncologist*. 2014;19(6):649-680. 22. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Colon cancer; v2.2021. January 2021. 23. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Rectal cancer; v1.2021. December 2020. 24. Клинические рекомендации Ассоциации онкологов России. Рак ободочной кишки и ректосигмоидного отдела. 2020. стр. 34-36. 25. Клинические рекомендации Ассоциации онкологов России. Рак прямой кишки. 2020. стр. 44. 26. Федянин М.Ю., Анкаева С.А., Болотина Л.В. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки и ректосигмоидного соединения. Злокачественные опухоли. 2020;10(3):321-333. 27. Федянин М.Ю., Гладков О.А., Гордеев С.С., Тржиак А.А., Черных М.В. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака прямой кишки. Злокачественные опухоли: практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2020 (том 10).23:391-438. DOI: 10.18027/2224-6057-2020-10-3s2-23. 28. Van Cutsem E, et al. *Ann Oncol*. 2016;27:1386-1422.

Злокачественные новообразования, ассоциированные с ВИЧ-инфекцией. Проблемы и пути решения (проблемный очерк)

А.Д. Каприн¹, Е.Е. Воронин², В.В. Рассохин^{3,4}, В.Я. Розенберг², А.В. Некрасова⁵, Н.А. Фалалеева¹, С.А. Иванов¹, Л.Ю. Гривцова^{✉1}

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

²ФКУ «Республиканская клиническая инфекционная больница» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

³Северо-Западный окружной центр по профилактике и борьбе со СПИД ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера», Санкт-Петербург, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия;

⁵ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер», Москва, Россия

Аннотация

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) – инфекция, относящаяся к социально значимым заболеваниям во всем мире. В результате широкого охвата эффективной антиретровирусной терапией лиц, живущих с ВИЧ, значительно сократились показатели смертности, связанной с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД). Одновременно с этим произошел заметный рост заболеваемости и смертности от других, не связанных со СПИД заболеваний, не последнее место в этом списке занимают злокачественные новообразования. В структуре последних наблюдаются значимые изменения – снижение частоты СПИД-ассоциированных опухолей и рост удельного веса СПИД-неассоциированных опухолей. В целом сложная взаимосвязь между иммуносупрессией, индуцированной ВИЧ, хронической антигенной стимуляцией и сопутствующими онкогенными вирусными инфекциями повышает риск развития злокачественных опухолей у этих пациентов. У лиц, живущих с ВИЧ, отмечаются более высокие показатели онкологической смертности, связанные как с отсутствием возможности проведения адекватной противоопухолевой терапии, осложнениями лечения, так и с существованием прямой взаимосвязи между иммуносупрессией и прогрессированием опухоли. В настоящей статье анализируются проблемы, возникающие при лечении онкологических ВИЧ-инфицированных пациентов, и предлагаются конкретные практические шаги по решению сложных междисциплинарных задач.

Ключевые слова: онкология, ВИЧ-инфекция, СПИД-ассоциированные злокачественные новообразования, СПИД-неассоциированные опухоли, антиретровирусная терапия, лица, живущие с ВИЧ-инфекцией

Для цитирования: Каприн А.Д., Воронин Е.Е., Рассохин В.В., Розенберг В.Я., Некрасова А.В., Фалалеева Н.А., Иванов С.А., Гривцова Л.Ю. Злокачественные новообразования, ассоциированные с ВИЧ-инфекцией. Проблемы и пути решения (проблемный очерк). Современная Онкология. 2021; 23 (3): 502–507. DOI: 10.26442/18151434.2021.3.201041

Информация об авторах / Information about the authors

✉Гривцова Людмила Юрьевна – д-р биол. наук, канд. мед. наук, рук. отд. лабораторной медицины МРНЦ им. А.Ф. Цыба (филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»).
ORCID: 0000-0001-9103-9688

Каприн Андрей Дмитриевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., ген. дир. ФГБУ «НМИЦ радиологии», дир. МНИОИ им. П.А. Герцена (филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»), гл. внештатный онколог Минздрава России. ORCID: 0000-0001-8784-8415

Воронин Евгений Евгеньевич – д-р мед. наук, проф., рук. Научно-практического центра профилактики и лечения ВИЧ-инфекции у беременных женщин и детей, глав. врач ФКУ РКИБ, гл. внештатный детский специалист по ВИЧ-инфекции Минздрава России, засл. врач РФ. ORCID: 0000-0001-7547-6407

Рассохин Вадим Владимирович – д-р мед. наук, проф. каф. социально значимых инфекций и фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова», Северо-Западный окружной центр по профилактике и борьбе со СПИД ФБУН «СПб НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера». ORCID: 0000-0002-1159-0101

Розенберг Владимир Яковлевич – канд. мед. наук, зам. глав. врача по медицинской части ФКУ РКИБ. ORCID: 0000-0002-4966-9691

Некрасова Анастасия Викторовна – врач-онколог отд-ния лучевой и лекарственной терапии гемобластозов МРНЦ им. А.Ф. Цыба (филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»). E-mail: nekrasova.anastasiya.doc@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0016-2531

Фалалеева Наталья Александровна – д-р мед. наук, зав. отд. лекарственного лечения злокачественных новообразований МРНЦ им. А.Ф. Цыба (филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»). ORCID: 0000-0002-0023-4216

Иванов Сергей Анатольевич – проф. РАН, д-р мед. наук, дир. МРНЦ им. А.Ф. Цыба (филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»). ORCID: 0000-0001-7689-6032

✉Lyudmila Y. Grivtsova – D. Sci. (Biol.), National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0001-9103-9688

Andrei D. Kaprin – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, National Medical Research Radiological Centre, Herzen Moscow Scientific Research Institute of Oncology – branch of the National Medical Research Center for Radiology. ORCID: 0000-0001-8784-8415

Evgenii E. Voronin – D. Sci. (Med.), Prof., Republican Clinical Infectious Diseases Hospital. ORCID: 0000-0001-7547-6407

Vadim V. Rassokhin – D. Sci. (Med.), Prof., Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Northwest District AIDS Prevention and Control Center of Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology. ORCID: 0000-0002-1159-0101

Vladimir V. Rozenberg – Cand. Sci. (Med.), Republican Clinical Infectious Diseases Hospital. ORCID: 0000-0002-4966-9691

Anastasiya V. Nekrasova – oncologist, National Medical Research Radiological Centre. E-mail: nekrasova.anastasiya.doc@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0016-2531

Natalia A. Falaleeva – D. Sci. (Med.), National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0002-0023-4216

Sergei A. Ivanov – D. Sci. (Med.), Prof. RAS, National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0001-7689-6032

Malignant neoplasms associated with HIV infection. Problems and solutions (problem outline)

Andrei D. Kaprin¹, Evgenii E. Voronin², Vadim V. Rassokhin^{3,4}, Vladimir V. Rozenberg², Anastasya V. Nekrasova⁵, Natalia A. Falaleeva¹, Sergei A. Ivanov¹, Lyudmila Y. Gritsova^{✉1}

¹National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russia;

²Republican Clinical Infectious Diseases Hospital, Saint Petersburg, Russia;

³Northwest District AIDS Prevention and Control Center of Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Saint Petersburg, Russia;

⁴Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

⁵Moscow Regional Oncology Center, Moscow, Russia

Abstract

HIV infection refers to socially significant diseases. As a result of the wide coverage of effective antiretroviral therapy for people living with HIV, the rates of AIDS-related mortality have significantly decreased. At the same time, there was a noticeable increase in morbidity and mortality from other non-AIDS-related diseases, not the last place in this list is occupied by malignant neoplasms. A decrease in the frequency of AIDS-associated tumors and an increase in the proportion of AIDS-unassociated tumors are significant changes in the structure of malignant neoplasms. There is a complex relationship between HIV-induced immune suppression, chronic antigenic stimulation and concomitant oncogenic viral infections, which increases the risk of developing malignant tumors in these patients. People living with HIV have higher rates of cancer mortality associated with both the lack of adequate antitumor therapy, complications of treatment, and the existence of a direct relationship between immunosuppression and tumor progression. This article analyzes the problems that arise in the treatment of oncological HIV-infected patients, and offers specific practical steps to solve complex interdisciplinary problems.

Keywords: oncology, HIV infection, AIDS-associated tumors, AIDS-non-associated tumors, antiretroviral therapy, people living with HIV infection

For citation: Kaprin AD, Voronin EE, Rassokhin VV, Rozenberg VV, Nekrasova AV, Falaleeva NA, Ivanov SA, Gritsova LY. Malignant neoplasms associated with HIV infection. Problems and solutions (problem outline) Journal of Modern Oncology. 2021; 23 (3): 502–507. DOI: 10.26442/18151434.2021.3.201041

Введение

Более 37 млн человек в мире в настоящее время живут с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), и приблизительно 1,7 млн новых случаев инфекции ежегодно поддерживают мировую пандемию ВИЧ.

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, ВИЧ-инфекция относится к социально значимым инфекциям, актуальным для большинства регионов мира [1, 2].

За годы эпидемии ВИЧ-инфекции по оценочным данным Объединенной программы ООН по ВИЧ/СПИД – UNAIDS во всем мире умерли 32 [23,6–43,8] млн человек. С 2000 г. 38,1 млн заразились ВИЧ, а 25,3 млн человек умерли от ВИЧ/СПИД и болезней, связанных с ВИЧ-инфекцией. По оценочным данным, в 2018 г. число лиц, живущих с вирусом иммунодефицита (ЛЖВИ), составило 37,9 [32,7–44,0] млн.

Российская Федерация является одной из стран, где число новых случаев ВИЧ и смертей, связанных с ВИЧ/СПИД, продолжает снижаться. По состоянию на 31 декабря 2018 г. кумулятивное количество зарегистрированных случаев ВИЧ-инфекции среди граждан РФ без вычета умерших составило 1 326 239 человек.

Начиная с 1996 г., в лечении ВИЧ-инфекции наступила новая эра многокомпонентной высокоактивной антиретровирусной терапии (АРВТ), внедрение которой позволило значительно улучшить прогноз для жизни большинства ВИЧ-инфицированных пациентов. В связи с возможностью контроля над вирусом посредством АРВТ, а также расширением доступа к данному виду лечения для большинства больных в развитых странах мира с середины 2000-х годов наметилась тенденция к снижению числа ежегодных летальных исходов вследствие ВИЧ-инфекции.

В настоящее время продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных людей увеличилась, хотя и по-прежнему несколько отличается от демографических показателей в популяции в целом [2]. Кроме того, произошел выход эпидемии из социально уязвимых групп населения в социально значимую популяцию. Наиболее часто ВИЧ обнаруживается в

возрастной группе 35–39 лет (более 2% ВИЧ-инфицированных). В 2017 г. ВИЧ-инфицированные, выявленные в возрасте 25–54 лет, составили 85%, таким образом, значительная часть инфицированных – трудоспособные граждане.

Начиная с 80–90-х годов XX в., зарубежные исследователи указывали на значительное увеличение риска и частоты развития у ВИЧ-инфицированных злокачественных новообразований (ЗНО), таких как: саркома Капоши, злокачественные неходжкинские лимфомы (НХЛ), лимфома Ходжкина, рак прямой кишки, легкого, молочной железы (РМЖ), ЗНО головы и шеи, лейкоз и некоторые другие злокачественные опухоли – по сравнению с общей популяцией в целом. Применение АРВТ в странах Западной Европы и Северной Америки из года в год приводит к снижению частоты ВИЧ-ассоциированных опухолей и росту удельного веса так называемых ВИЧ-неассоциированных опухолей. Сложная взаимосвязь между иммуносупрессией, индуцированной ВИЧ, хронической антигенной стимуляцией и сопутствующими онкогенными вирусными инфекциями, может способствовать канцерогенезу и повышать риск развития опухолей у этих пациентов. Более высокие показатели смертности вследствие онкологического процесса у ВИЧ-инфицированных пациентов в сравнении с ВИЧ-неинфицированными больными связаны с частой генерализацией опухолевого процесса уже на момент диагностики заболевания, отсутствием возможности проведения адекватной противоопухолевой терапии, осложнениями лечения, а также с прямой взаимосвязью между иммуносупрессией и прогрессированием опухоли [3].

В России наблюдается значительная динамика ситуации по ВИЧ-инфекции, связанная с активным внедрением АРВТ и изменяющая прогноз встречаемости ЗНО у данной категории пациентов:

- Увеличивается число лиц с ВИЧ-инфекцией.
- Растет число пациентов старших возрастных групп (40 лет и более).
- Растет доля пациентов, успешно получающих АРВТ (в 2019 г. 71% от Д-группы).

- Почти все пациенты с низким иммунным статусом (95%) охвачены АРВТ.
- Снижаются число и процент пациентов, умерших от СПИДа (в 2019 г. 20% от всех умерших с ВИЧ).
- Растет доля пациентов, умерших от причин, не связанных с ВИЧ.

Таким образом, в настоящее время проблема лечения ЗНО у ВИЧ-инфицированных пациентов представляется актуальной и требует мультидисциплинарного подхода.

ЗНО и ВИЧ

Совершенствование АРВТ, улучшение профилактики и лечения оппортунистических заболеваний привели к перераспределению и повышению доли ЗНО в структуре смертности пациентов [1, 2, 4]. Онкологические заболевания на разных этапах течения ВИЧ развиваются у 9–30% пациентов [5, 6]. Отмечена более высокая частота различных ЗНО у ВИЧ-инфицированных лиц по сравнению со здоровыми людьми того же возраста. При этом определяется значительное увеличение риска развития у больных ВИЧ-инфекцией отдельных форм ЗНО. Так, риск развития саркомы Капоши превосходит популяционный в 545 раз, НХЛ – 24,6, лимфомы Ходжкина – 13,1, рака прямой кишки – 8,2, лейкоза – 2,4, рака легких – 1,9 и т.д. [7, 8].

Ранее с ВИЧ-инфекцией ассоциировались только определенные ЗНО, обозначающие, что болезнь вступила в свою терминальную стадию – СПИД. На данном этапе согласно классификации CDC (Centers for Disease Control and Prevention – Центры по контролю и профилактике заболеваний) 1993 г. все ЗНО распределены на те, которые обозначают стадию СПИД, так называемые СПИД-ассоциированные опухоли (САО), к ним относятся саркома Капоши, лимфома Беркитта, диффузная В-крупноклеточная лимфома, плазмобластная лимфома, первичная лимфома центральной нервной системы, рак шейки матки (РШМ) и другие, не связанные с развитием СПИД ЗНО – СПИД-неассоциированные опухоли (СНАО) [9].

До широкого применения в лечении ВИЧ-инфекции АРВТ СНАО составляли до 38% от всех диагностированных злокачественных опухолей, но начиная с 1996 г. эта цифра постепенно повышалась до 50–58%. Это связано с увеличением продолжительности жизни ВИЧ-инфицированных и постепенно нарастающим количеством факторов риска развития опухоли [7, 8].

Согласно данным статистики США в настоящее время у лиц, получающих АРВТ, частота возникновения ВИЧ-ассоциированных опухолей составляет 30% от всех зарегистрированных ЗНО среди ВИЧ-инфицированных. В то же время большинство случаев представлено ЗНО, не связанными со стадией СПИД (табл. 1, 2).

Таким образом, основная тенденция в эпидемиологии ЗНО среди ВИЧ-инфицированных пациентов – перераспределение в сторону СНАО и увеличение их доли в структуре заболеваемости и смертности. Однако ретроспективный анализ 13 когортных исследований, проведенных в США, показал, что ВИЧ-ассоциированные опухоли по-прежнему являются значимой причиной смерти среди ВИЧ-инфицированных пациентов (до 19% случаев) [10].

Распространенность онкологической патологии и ее характер среди ВИЧ-инфицированных людей в РФ изучены недостаточно. Единичные исследования свидетельствуют о существенном увеличении числа регистрируемых случаев онкологической патологии [4, 11, 12], наиболее частом выявлении НХЛ и лимфомы Ходжкина, рака легких и плоскоклеточного рака различной локализации у пациентов с продвинутыми стадиями ВИЧ-инфекции [13–16].

На основании официальных данных Федеральной службы государственной статистики, свидетельствующих о снижении прироста заболеваемости ВИЧ-инфекцией в РФ, с постоянным увеличением числа пациентов в возрасте старше 40 лет, в том числе среди новых случаев заболевания в совокупности с имеющимися единичными отечественными

Таблица 1. Частота встречаемости различных ЗНО среди ВИЧ-инфицированных пациентов (стандартизированные отношения заболеваемости для САО в США)
Table 1. The incidence of different malignant neoplasms (MN) among HIV-infected patients (standardized incidence ratios of AIDS-associated tumors in the United States)

Показатель	1990–1995 гг.	1996–2002 гг.
Саркома Капоши	22 100	3640
Первичная лимфома центральной нервной системы	5000	1020
Лимфома Беркитта	52	49
Диффузная В-крупноклеточная лимфома	64	29,6
Все НХЛ	79	22,6
РШМ	4,2	5,3

Таблица 2. Частота встречаемости различных ЗНО среди ВИЧ-инфицированных пациентов (стандартизированные отношения заболеваемости для СНАО в США)
Table 2. The frequency of occurrence of different MN among HIV-infected patients (standardized incidence ratios of AIDS-associated tumors in the United States)

Показатель	1990–1995 гг.	1996–2002 гг.
Лимфома Ходжкина	8,1	14,0
Рак анального канала	18,3	33,0
Рак легких	2,5	2,2
Карциномы головы и шеи	1,2	1–4
Рак простаты	н/д	4,0
Гепатоцеллюлярная карцинома	19	7–35
Меланома	н/д	3,0

Таблица 3. ЗНО при ВИЧ-инфекции. Наименование по МКБ-10
Table 3. MN in patients with HIV infection. The name according to the International Classification of Diseases 10th Revision

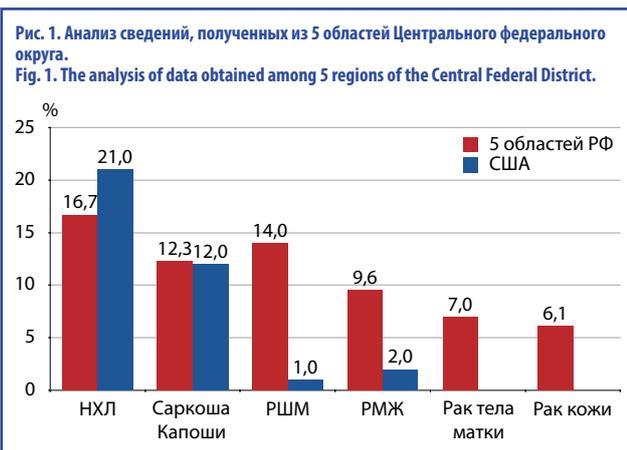
Код МКБ-10	Наименование позиции
B21.0	ВИЧ-инфекция с исходом в саркому Капоши
B21.1	ВИЧ-инфекция с исходом в лимфому Беркитта
B21.2	ВИЧ-инфекция с исходом в другой тип НХЛ
B21.3	ВИЧ-инфекция с исходом в другую злокачественную опухоль лимфоидной, кроветворной ткани
B21.7	ВИЧ-инфекция с исходом в множественные злокачественные опухоли
B21.8	ВИЧ-инфекция с исходом в другие злокачественные опухоли
B21.9	ВИЧ-инфекция с исходом в неуточненную злокачественную опухоль

ми исследованиями распространенности злокачественных опухолей при ВИЧ-инфекции, можно лишь предположить увеличение случаев ЗНО среди этого контингента лиц [4, 14].

Точное число ВИЧ-инфицированных онкологических больных в России неизвестно, однако их число по предварительным данным может достигать 80 тыс. и более (согласно неопубликованным сведениям ф-61 по СПб).

Официальная статистика ЗНО у ВИЧ-инфицированных пациентов формируется в настоящее время только на основании данных отчетной формы №61 Федеральной налоговой службы «Сведения о контингентах больных ВИЧ-инфекцией», в которой отражены некоторые ЗНО при ВИЧ-инфекции с кодировкой в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра – МКБ-10 (табл. 3).

К сожалению, данные, полученные из этой формы, не отражают нозологическую форму, стадию, гистологическую структуру, наличие осложнений, проведенное противоопу-



холевое лечение и, соответственно, исход ЗНО. Все это полностью исключает возможность проведения полноценного статистического анализа.

Попытка сбора статистических данных о ЗНО среди ВИЧ-инфицированных пациентов в пределах Центрального федерального округа РФ не увенчалась особым успехом. Из 18 субъектов, получивших официальные запросы, только 5 смогли предоставить статистические данные с абсолютными цифрами. В остальных регионах в силу различных причин (в том числе правового характера) собрать данные не удалось.

Анализ немногочисленных сведений, полученных из 5 областей Центрального федерального округа, представлен на рис. 1.

В отличие от США в России у ВИЧ-инфицированных с частотой 6,0 и 7,0% соответственно диагностируются рак кожи и рак тела матки. При этом частота регистрации случаев двух скрининговых нозологий – РШМ и РМЖ практически в 10 раз выше в сравнении с данными американских коллег. Эти цифры свидетельствуют о недостаточной эффективности существующих скрининговых программ в когорте ВИЧ-инфицированных пациентов, и в первую очередь это касается возраста – для данной группы скрининговые программы необходимо начать раньше.

Сходную ситуацию можно прогнозировать в отношении рака предстательной железы и рака прямой кишки.

В настоящее время проводится многоцентровое нерандомизированное ретроспективно-проспективное исследование, результаты которого пока не опубликованы (В.В. Рассохин, А.В. Некрасова), в нем анализируются структура ЗНО и клинические особенности у ЛЖВИ на территории Северо-Западного административного округа РФ. Предварительный анализ данных 473 ВИЧ-инфицированных больных показал, что у ЛЖВИ выявляется большинство ЗНО, которые встречаются и в общей популяции (табл. 4).

Терапия ЗНО при ВИЧ

Заслуживает внимания тот факт, что зачастую ЗНО у ВИЧ-инфицированных пациентов диагностируются уже на запущенных стадиях и независимо от страны проживания в силу целого ряда причин люди не получают адекватного противоопухолевого лечения. Данная проблема одинакова для многих стран мира (США, Европа, Азия). Ситуация осложняется отсутствием единых клинических рекомендаций и алгоритмов действия в ситуации, когда у больного имеется сочетание двух смертельно опасных болезней. Имеются проблемы ведения такого больного (сложное взаимодействие онколога и инфекциониста), многие авторы описывают случаи, когда больным даже не предполагается лечение диагностированных у них ЗНО.

Одновременное лечение ВИЧ и ЗНО осложняется непредсказуемыми лекарственными взаимодействиями, которые могут вызывать потенциально опасные для жизни токсические явления. При неверном назначении лекарственной те-

Таблица 4. Частота встречаемости различных ЗНО среди ВИЧ-инфицированных пациентов
Table 4. The frequency of occurrence of different MN among HIV-infected patients

ЗНО	n	%
САО, в том числе:	245	51,8
НХЛ	163	34,5
Саркома Капоши	56	11,8
РШМ	26	5,5
СНАО, в том числе:	228	48,2
Лимфома Ходжкина	63	13,3
Рак легкого	34	7,2
Рак головы и шеи	10	2,1
Глиобластомы	17	3,6
РМЖ	15	3,2
Рак толстой кишки	15	3,2
Рак желудка	10	2,1
Рак поджелудочной железы	8	1,7
Прочие мезенхимные ЗНО	7	1,5
Острый лейкоз	6	1,3
Плоскоклеточные ЗНО редких локализаций	5	1,1
Прочие ЗНО	38	7,7
Всего	473	100

рапии ЗНО в сочетании с АРВТ возможно снижение противоопухолевого эффекта последней. Кроме того, частое присутствие вирусных гепатитов у ВИЧ-инфицированных больных также существенно осложняет лечение – может приводить к серьезным токсическим осложнениям [17].

Отдельного внимания заслуживает и нередкая ситуация, когда у онкологического ВИЧ-инфицированного больного диагностирован туберкулез, также требующий назначения соответствующего лечения с учетом межлекарственных взаимодействий.

Проведение противоопухолевого лечения у онкологического ВИЧ-инфицированного больного требует массивную сопроводительную терапию. Необходимо понимать, что сама сопроводительная терапия также вносит серьезный вклад в усугубление токсических эффектов межлекарственных взаимодействий [18].

Важной задачей при выборе оптимальной стратегии лечения на всех этапах является проведение дифференциальной диагностики между проявлениями онкологического процесса и инфекциями или иными состояниями при ВИЧ. Это заслуживает особенного внимания как со стороны врачей диагностических служб, так и онкологов. Достаточно часто у ВИЧ-инфицированных больных, в том числе получающих АРВТ, наблюдаются лимфаденопатии, природу которых только на основании данных компьютерной томографии или даже позитронно-эмиссионной томографии установить затруднительно. Речь может идти как о прогрессировании ЗНО, так и о проявлении ВИЧ-инфекции. При возникновении очаговых образований в легких дифференциальная диагностика проводится по нескольким направлениям: метастазы ЗНО, оппортунистическая инфекция, специфическая реакция на лекарственные препараты, активация иммунной системы. В случае обнаружения поражения костей необходимо исключать метастатический процесс, костную форму туберкулеза, бациллярный ангиоматоз; при выявлении очагов в печени – прогрессирование ЗНО, туберкулез, микобактериоз, цитомегаловирус и т.д.

Своевременное выявление и начатое лечение оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных онкологических пациентов, которым проводится противоопухолевое лечение, в значительной степени снижают показатели

летальности и улучшают прогноз ЗНО. Для этого требуется наличие доступных лабораторий, оснащенных соответствующим оборудованием для детекции возбудителей, что также весьма проблематично, поскольку в большинстве медицинских организаций, оказывающих помощь онкологическим больным, данные лаборатории не предусмотрены, необходимы время и дополнительные финансовые затраты для выполнения тестов в специализированных лабораториях СПИД-центров или в коммерческих лабораториях.

Выполнение оперативного лечения ЗНО у ВИЧ-инфицированного пациента (равно как и неонкологической острой хирургической патологии) в ряде случаев также оказывается проблемным, что связано как с медицинскими (недостаточность знаний по подготовке к операции и ведению послеоперационного периода), так и с парамедицинскими причинами (страх заражения ВИЧ). Возможность проведения этого этапа лечения ЗНО у ВИЧ-инфицированного определяется прежде всего соматическим состоянием больного (нутриционный статус и статус ЕГОС), а развитие осложнений не взаимосвязано со степенью вирусной нагрузки и числом CD4+ Т-клеток крови [19].

Данные относительно безопасности проведения онкологическим ВИЧ-инфицированным пациентам лучевой терапии на фоне приема препаратов АРВТ ограничены. Основными рекомендациями в данном случае являются: ограничение дозы облучения на слизистые, кожу и костный мозг, использование конформной стереотаксической лучевой терапии, тщательный мониторинг осложнений и адекватная поддерживающая терапия [20].

К сожалению, в настоящее время отсутствие четких алгоритмов взаимодействия между врачами первичного звена, онкологами и инфекционистами и их недостаточная осведомленность (отсутствие достаточных знаний у специалистов) в реальной клинической практике приводят к тому, что более 1/2 ВИЧ-инфицированных онкологических пациентов в РФ, согласно нашим неопубликованным данным, не получают противоопухолевую лекарственную терапию.

Заключение

С начала эры АРВТ прогноз для жизни ВИЧ-инфицированных больных значительно улучшился. Однако у инфицированных ВИЧ отмечена более высокая заболеваемость различными ЗНО по сравнению со здоровыми людьми того же возраста. Сложная взаимосвязь между иммунной супрессией, индуцированной ВИЧ, хронической антигенной стимуляцией и сопутствующими онкогенными вирусными инфекциями способствует канцерогенезу и повышает риск развития опухолей у этих пациентов. Кроме того,

отмечается рост кумулятивного числа ВИЧ-инфицированных пациентов старшего возраста, у которых риск развития ЗНО повышен в силу дополнительных (коморбидных) факторов.

К сожалению, проблема раннего выявления ЗНО при ВИЧ-инфекции не решена еще и потому, что в условиях российского здравоохранения отсутствует необходимое взаимодействие между онкологической и инфекционной службами по профилактике, своевременной диагностике ЗНО и его лечению.

Для планирования мер, направленных на улучшение результатов лечения ЗНО у ВИЧ-инфицированных, необходимо организовать тщательный их учет с указанием полной информации по обоим заболеваниям. Вероятно, речь может идти о создании единой базы данных, доступной для пополнения актуальной информацией как для врачей-инфекционистов, так и для врачей-онкологов.

Среди ЗНО у ВИЧ-инфицированных пациентов на первый план выходят СНАО, для которых возможна ранняя диагностика при применении программ скрининга. Создание программы онкологического скрининга у ВИЧ-инфицированного пациента, вероятно, должно иметь персонализированный характер и основываться на учете специфических факторов риска развития ЗНО у конкретного больного, наличии фоновых предраковых состояний. Абсолютно обоснованным представляется изменение возрастного показателя – начало скрининга раньше, чем в общей популяции.

Существование эффективного взаимодействия невозможно без достаточной информированности врачей обеих специальностей: инфекционистов о ЗНО, онкологов о ВИЧ-инфекции, что диктует необходимость создания обучающих программ для тех и для других, а также для врачей общей практики. Данная работа также будет являться эффективной мерой в борьбе со стигматизацией ВИЧ-инфицированных пациентов.

Таким образом, с учетом анализа ситуации первым шагом в решении обозначенной проблемы должно стать обеспечение адекватного взаимодействия онкологов и специалистов по ВИЧ-инфекции с целью изучения возможностей создания единой базы данных (регистра) онкологических ВИЧ-инфицированных больных, урегулирования правовых аспектов ведения таких больных, определения оптимальных алгоритмов скрининга и специальных программ диспансеризации, разработки междисциплинарных клинических рекомендаций.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Рассохин В.В., Некрасова А.В., Беляков Н.А. Злокачественные опухоли при ВИЧ-инфекции. Локализация, профилактика, лечение. Часть 2. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2017;9(2):16-26 [Rassokhin VV, Nekrasova AV, Belyakov NA. Zlokachestvennyye opukholy pri VICH-infektsii. Lokalizatsiya, profilaktika, lecheniye. Chast 2. *VICH-infektsiya i immunosupressii*. 2017;9(2):16-26 (in Russian)]. DOI:10.22328/2077-9828-2017-9-2-16-26
2. Некрасова А.В., Леонова О.Н., Рассохин В.В., и др. Особенности развития злокачественных опухолей у пациентов с ВИЧ-инфекцией в Санкт-Петербурге. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2014;8(1):31-41 [Nekrasova AV, Leonova ON, Rassokhin VV, et al. Osobennosti razvitiya zlokachestvennykh opukholey u patsiyentov s VICH-infektsiyey v Sankt-Peterburge. *VICH-infektsiya i immunosupressii*. 2014;8(1):31-41 (in Russian)]. DOI:10.22328/2077-9828-2016-8-1-31-41
3. Shiels M, Pfeiffer R, Gai MH, et al. Cancer burden in the HIV-infected population in the United States. *Journal of the National Cancer Institute*. 2011;103(9):753-62. DOI:10.1093/jnci/djr076
4. Simard EP, Pfeiffer RM, Engels EA. Spectrum of cancer risk late after AIDS onset in the United States. *Arch Intern Med*. 2010;170(15):1337-45. DOI:10.1001/archinternmed.2010.253
5. Gopal S, Achenbach CJ, Yanik EL, et al. Moving forward in HIV-associated cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32(9):876-80. DOI:10.1200/JCO.2013.53.1376
6. Flepsis BT, Bouic P, Sissolak G, Rosenkranz B. Drug-drug interactions in HIV positive cancer patients. *Biomed Pharmacother*. 2014;68(5):665-77. DOI:10.1016/j.biopha.2014.04.010
7. Рассохин В.В., Леонова О.Н., Беляков Н.А., и др. Частота и характер онкологических заболеваний у больных с ВИЧ-инфекцией до и на фоне применения высокоактивной антиретровирусной терапии. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2012;4(4):34-43 [Rassokhin VV, Leonova ON, Belyakov NA, et al. Chastota i kharakter onkologicheskikh zabolovaniy u bolnykh s VICH-infektsiyey do i na fone primeneniya vysokoaktivnoy antiretrovirusnoy terapii. *VICH-infektsiya i immunosupressii*. 2012;4(4):34-43 (in Russian)].
8. Gérard JP, Aubert B, Buchheit I, et al. Recommendation of the working group commissioned by the French Nuclear Safety Authority on stereotactic radiation therapy. *Cancer Radiother*. 2012;16 Suppl:S5-9. DOI:10.1016/j.canrad.2011.07.248
9. Llibre JM, Falco V, Tural C, et al. The changing face of HIV/AIDS in treated patients. *Curr HIV Res*. 2009;7(4):365-77. DOI:10.2174/157016209788680633
10. Rubinstein PG, Aboulafia DM, Zloza A. Malignancies in HIV/AIDS: from epidemiology to therapeutic challenges. *AIDS*. 2014;28(4):453-65. DOI:10.1097/QAD.000000000000071
11. Трофимова Т.Н., Беляков Н.А., Рассохин В.В. Радиология и ВИЧ-инфекция. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2017 [Trofimova TN,

- Belyakov NA, Rassokhin VV. Radiologiya i VICH-infektsiya. Saint Petersburg: Baltiiskii meditsinskii obrazovatel'nyi tsentr, 2017 (in Russian).
12. The proportion of suspected malaria cases receiving a malaria diagnostic test has increased markedly since 2010, especially in the WHO African Region. Available at: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/topic-details/GHO/deaths> Accessed: 13.12.2020
 13. Lewden C, May T, Rosenthal E, et al. Changes in causes of death among adults infected by HIV between 2000 and 2005: The "Mortality 2000 and 2005" surveys (ANRS EN19 and Mortavic). *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008;48(5):590-8. DOI:10.1097/QAI.0b013e31817efb54
 14. Официальная статистика ВИЧ, СПИДа в России. Режим доступа: <https://spid-vich-zppp.ru/statistika/ofitsialnaya-statistika-vich-spид-rf-2016.html>. Ссылка активна на 13.12.2020 [Official statistics of HIV, AIDS in Russia. Available at: <https://spid-vich-zppp.ru/statistika/ofitsialnaya-statistika-vich-spид-rf-2016.html>. Accessed: 13.12.2020 (in Russian)].
 15. Coghill AE, Shiels MS, Suneja G, Engels EA. Elevated Cancer-Specific Mortality Among HIV-Infected Patients in the United States. *J Clin Oncol.* 2015;33(21):2376-83. DOI:10.1200/JCO.2014.59.5967
 16. Беляков Н.А., Рассохин В.В., Трофимова Т.Н. Коморбидные и тяжелые формы ВИЧ-инфекции в России. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.* 2015;8(3):9-21. [Belyakov NA, Rassokhin VV, Trofimova TN. Komorbidnyye i tyazhelyye formy VICH-infektsii v Rossii. *VICH-infektsiya i immunosupressii.* 2015;8(3):9-21 (in Russian)]. DOI:10.22328/2077-9828-2016-8-3-9-25
 17. Бердичевский В.Б., Быкова И.Н., Соколова Е.В., и др. Ситуация по ВИЧ-инфекции в Российской Федерации. *Терапевтический архив.* 2013;85(11):10-5 [Berdichevskiy VB, Bykova IN, Sokolova YeV, et al. Situation with HIV infection in the Russian Federation. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2013;85(11):10-5 (in Russian)].
 18. Suneja G, Lin CC, Simard EP, et al. Disparities in cancer treatment among patients infected with the human immunodeficiency virus. *Cancer.* 2016;122(15):2399-407. DOI:10.1002/cncr.30052
 19. Powles T, Robinson D, Stebbing J, et al. Highly active antiretroviral therapy and the incidence of non-AIDS-defining cancers in people with HIV infection. *J Clin Oncol.* 2009;27(6):884-90. DOI:10.1200/JCO.2008.19.6626
 20. Engels EA, Pfeiffer RM, Goedert JJ, et al. Trends in cancer risk among people with AIDS in the United States 1980–2002. *AIDS.* 2006;20(12):1645-54. DOI:10.1097/01.aids.0000238411.75324.59

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.07.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 08.10.2021



Модифицированная методика биопсии при ультразвуковой бронхоскопии с эндосонографическим контролем положения эндоскопического инструмента в патологическом очаге. Результаты I этапа клинического исследования

Е.А. Пушкарев^{✉1}, А.В. Важенин^{1,2}, К.И. Кулаев¹, И.М. Юсупов¹, К.С. Зуйков¹, И.А. Попова¹

¹ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск, Россия;

²ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия

Аннотация

Обоснование. Проблема диагностики и лечения злокачественных новообразований (ЗНО) легких является крайне актуальной. Верификация злокачественного процесса в случае периферической локализации новообразования в легком при использовании ультразвуковой (УЗ) бронхоскопии колеблется от 30 до 85%. Для улучшения эффективности УЗ-бронхоскопии в ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ» разработали и внедрили в клиническую практику модифицированную методику биопсии при УЗ-бронхоскопии. Суть ее заключается в том, что становится возможным визуальный УЗ-контроль за проведением и раскрытием биопсийных щипцов в реальном времени. Методика запатентована, выдан патент на изобретение RU №2719666 С1.

Цель. Уточнить информативность УЗ-бронхоскопии по модифицированной методике.

Материалы и методы. На базе эндоскопического отделения ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ» в 2019 и 2020 гг. УЗ-бронхоскопию по данной методике провели 40 пациентам с подозрением на периферическое ЗНО легких. Этот диагноз верифицировали в 67,5% случаев. При использовании стандартной методики биопсии вероятность верификации ЗНО легких за 2019 и 2020 гг. составила 57,7%. Таким образом, модифицированная методика биопсии позволила повысить вероятность верификации на 9,8%. Она является относительно безопасной, осложнения при проведении процедуры выявлены у 2 (3,8%) пациентов и успешно купированы консервативно. Во время проведения процедуры и после нее осуществлялись контроль и наблюдение за состоянием пациентов. Проведение УЗ-бронхоскопии по модифицированной методике удовлетворительно перенесено больными.

Результаты. Сроки обследования пациентов при использовании данной методики не увеличиваются. Она позволяет заменить более инвазивные диагностические процедуры.

Заключение. Применение модифицированной методики позволит улучшить информативность УЗ-бронхоскопии, сократить время обследования пациентов и ускорить назначение специальных методов лечения.

Ключевые слова: бронхоскопия, эндоскопия, эндосонография, рак легкого, эндоскопический ультразвук, патент

Для цитирования: Пушкарев Е.А., Важенин А.В., Кулаев К.И., Юсупов И.М., Зуйков К.С., Попова И.А. Модифицированная методика биопсии при ультразвуковой бронхоскопии с эндосонографическим контролем положения эндоскопического инструмента в патологическом очаге. Результаты I этапа клинического исследования. Современная Онкология. 2021; 23 (3): 508–512. DOI: 10.26442/18151434.2021.3.200874

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Пушкарев Евгений Александрович – врач-онколог, эндоскопист ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ». E-mail: eugenepushkarev@yahoo.com; ORCID: 0000-0001-9540-4910

[✉]Evgenii A. Pushkarev – oncologist, endoscopist, Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine. E-mail: eugenepushkarev@yahoo.com; ORCID: 0000-0001-9540-4910

Важенин Андрей Владимирович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО ЮУГМУ, глав. врач ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ», засл. врач РФ. E-mail: vav222@mail.ru

Andrei V. Vazhenin – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, South Ural State Medical University. E-mail: vav222@mail.ru

Кулаев Константин Иванович – канд. мед. наук, зав. эндоскопическим отд-нием, врач-онколог, эндоскопист ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ». E-mail: konstant01_chel@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4887-1449

Konstantin I. Kulaev – Cand. Sci. (Med.), Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine. E-mail: konstant01_chel@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4887-1449

Юсупов Ильдар Махматович – врач-онколог, эндоскопист ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ». E-mail: credo88@yandex.ru

Ildar M. Iusupov – oncologist, endoscopist, Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine. E-mail: credo88@yandex.ru

Зуйков Константин Сергеевич – врач-онколог, эндоскопист ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ». E-mail: antrax81@rambler.ru

Konstantin S. Zuykov – oncologist, endoscopist, Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine. E-mail: antrax81@rambler.ru

Попова Инна Александровна – врач-онколог, эндоскопист ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ». E-mail: inna_33@mail.ru

Inna A. Popova – oncologist, endoscopist, Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine. E-mail: inna_33@mail.ru

The modified biopsy technique conducting ultrasound bronchoscopy with endosonographic-guided position of the endoscopic instrument in the area of the pathological focus. The results of the first phase of the clinical trial

Evgenii A. Pushkarev^{✉1}, Andrei V. Vazhenin^{1,2}, Konstantin I. Kulaev¹, Ildar M. Iusupov¹, Konstantin S. Zuikov¹, Inna A. Popova¹

¹Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia;

²South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

Abstract

Background. The problem of diagnostics and treatment of malignant neoplasms of the lungs is urgent. Verification of a malignant process in the case of peripheral localization of a neoplasm in the lung using ultrasound bronchoscopy ranges from 30 to 85%. To improve the efficiency of ultrasound bronchoscopy, a modified biopsy technique for ultrasound bronchoscopy was developed and introduced into clinical practice at the Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine. The essence of the modified technique is that it becomes possible for ultrasound visual control over the passage and deployment of biopsy forceps in real time. The technique was patented, patent for invention RU №2719666 C1 was issued.

Aim. To clarify the information content of ultrasound bronchoscopy using a modified technique.

Materials and methods. On the basis of the endoscopic Department of Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine in 2019 and 2020, ultrasound bronchoscopy using this technique was performed on 40 patients with suspected peripheral malignant neoplasm of the lungs. The diagnosis of malignant neoplasm was verified in 67.5% of cases. Using the standard biopsy technique, the probability of verification of lung malignant neoplasms in 2019 and 2020 was 57.7%. Thus, the modified biopsy technique made it possible to increase the verification probability by 9.8%. The modified technique is relatively safe, complications during the procedure were detected in 2 patients (in 3.8% of cases) and were successfully treated conservatively. During and after the procedure, the patients were monitored and monitored. The ultrasound bronchoscopy according to the modified technique was satisfactorily tolerated by the patients.

Results. The period of examination of patients when using this technique does not increase. The technique replaces more invasive diagnostic procedures.

Conclusion. The use of the modified technique will improve the information content of ultrasound bronchoscopy, shorten the examination time for patients and accelerate the appointment of special treatment methods.

Keywords: bronchoscopy, endoscopy, endosonography, lung cancer, endoscopic ultrasound, patent

For citation: Pushkarev EA, Vazhenin AV, Kulaev KI, Iusupov IM, Zuikov KS, Popova IA. The modified biopsy technique conducting ultrasound bronchoscopy with endosonographic-guided position of the endoscopic instrument in the area of the pathological focus. The results of the first phase of the clinical trial. *Journal of Modern Oncology*. 2021; 23 (3): 508–512.

DOI: 10.26442/18151434.2021.3.200874

Введение

Проблема злокачественных новообразований (ЗНО) легких, трахеи и бронхов крайне актуальна в России и мире. Согласно исследованиям Международного агентства по изучению рака, ЗНО легких являются наиболее частой причиной смертности среди онкологических заболеваний во всем мире [1]. При этом ежегодно в мире регистрируется около 1 млн новых случаев рака легкого [2]. По данным А.Д. Каприна и соавт., в России в 2019 г. ЗНО бронхов, трахеи и легких составили 9,4% в структуре онкологической заболеваемости среди двух полов. В структуре заболеваемости среди мужского населения данная нозология заняла 1-е место, сформировав 16,3%. В структуре смертности от ЗНО опухоли данной локализации лидируют в течение последних нескольких лет [3].

Морфологическая верификация диагноза ЗНО легких, трахеи и бронхов в 2019 г. в России составила 82,7%, что является одним из самых низких значений среди всей онкологической патологии [3]. При этом такое значение верификации характерно для центрального расположения опухолей легких, трахеи и бронхов, когда морфологический материал для гистологического или иммуногистохимического исследования возможно получить с помощью биопсии при рутинной бронхоскопии [1, 4]. В случае периферической локализации новообразований легких, по данным разных авторов, процент верификации гораздо ниже и колеблется от 30 до 93% [5, 6].

У пациентов с подозрением на периферический рак легкого с целью морфологической верификации новообразований показано проведение различных диагностических манипуляций, таких как бронхоскопия с эндосонаографическим ис-

следованием легочной ткани, трансторакальная пункция (ТПП) под контролем ультразвукового (УЗ) исследования или компьютерной томографии (КТ), диагностической торакоскопии или диагностической торакотомии [7].

ТПП, торакоскопия и торакотомия являются достаточно эффективными методиками. Так, по данным некоторых авторов, эффективность трансторакальной трепан-биопсии составляет 85,7% [7]. Однако эти методики являются достаточно травматичными, проводятся в операционной под интубационным наркозом в условиях круглосуточного стационара. Помимо этого, данные процедуры могут быть противопоказаны пациентам пожилого возраста или с выраженной сопутствующей патологией, после проведения манипуляций имеется риск развития послеоперационных осложнений гораздо более высокий, нежели при эндоскопических вмешательствах. Частота осложнений при проведении трансторакальной трепан-биопсии, по данным авторов, составляет 20,2% [7].

УЗ-бронхоскопия является гораздо менее инвазивной методикой, не требует проведения наркоза и госпитализации в круглосуточный стационар. Методику УЗ-бронхоскопии предложили японский профессор N. Kurimoto и соавт. в 2002 г., проведение рутинной бронхоскопии дополнили проведением через канал аппарата тонких УЗ-зондов для сканирования паренхимы легкого с целью поиска и визуализации периферических новообразований. Так, согласно данным профессора N. Kurimoto и других ученых, верификация злокачественного процесса при периферической локализации в легком колеблется от 30 до 85% [8–17].

Такой разброс процента верификации может быть обусловлен многими факторами, не зависящими от врача: размером новообразования, его плотностью, удаленностью от устья субсегмента легкого, расположения относительно просвета бронха, отсутствием инфильтрации слизистой и субстрата для морфологического исследования. Ряд авторов отмечают прямую зависимость вероятности верификации в зависимости от расположения УЗ-зонда относительно новообразования [9, 11–13, 15, 16].

Проблеме низкой верификации периферических новообразований легких посвящено большое количество публикаций и научных работ. Группа авторов из ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ» в 2016 г. предложила методику УЗ-бронхоскопии с использованием модифицированного тубуса-проводника. Ученые получили патент №2591634 на это изобретение [9]. Данная методика позволяет решить проблему низкой верификации ЗНО легких в том случае, когда УЗ-зонд расположен на границе новообразования и неизменной легочной ткани. В группе пациентов, в диагностике которых применили УЗ-бронхоскопию с использованием стандартного тубуса-проводника, верификация ЗНО составила 39,5%, а в группе пациентов, где при исследовании использовался модифицированный тубус-проводник, – 52,9%. Однако, несмотря на значительный прирост верификации, добиться значений, как при расположении УЗ-зонда в центре периферического новообразования, авторам не удалось.

Обращает на себя внимание тот факт, что при периферическом расположении новообразования в легком выполнение биопсии производится без визуального контроля. Таким образом, в случае эндосонографической визуализации новообразования при проведении УЗ-бронхоскопии после извлечения УЗ-зонда из канала аппарата проведение биопсийных щипцов в пораженный сегмент легкого происходит «вслепую». Вследствие различной плотности и гибкости эндоскопических инструментов может произойти смещение биопсийных щипцов относительно первоначального положения УЗ-зонда в непораженный бронх, в связи с чем морфологический материал будет получен из здоровой ткани легкого, ЗНО не будет верифицировано. Так как можно визуально контролировать забор морфологического материала при выполнении УЗ-бронхоскопии?

Цель исследования – повышение процента верификации периферических ЗНО легких с помощью УЗ-бронхоскопии.

Материалы и методы

В 2019 г. в условиях эндоскопического отделения ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ» разработали и внедрили в клиническую практику новую модифицированную методику биопсии при УЗ-бронхоскопии. Она проводится с помощью спроектированного и изготовленного на базе отделения специального устройства – дистального колпачка для бронхоскопа Olympus BF-180Q. Благодаря данному устройству становится возможным проведение в просвет бронхов одновременно 2 эндоскопических инструментов. Вследствие этого во время УЗ-бронхоскопии возможен сонографический контроль прохождения и раскрытия биопсийных щипцов непосредственно в опухолевой ткани.

Данное устройство представляет собой тонкостенный цилиндр из гибкого пластика, на поверхности которого механически формируются 1 продольная и 2 поперечные борозды (рис. 1). В продольную борозду устанавливается тубус-проводник, затем он фиксируется шовным материалом к поперечным бороздкам. Через канал аппарата проводится УЗ-зонд, при этом тубус-проводник остается свободным, что делает возможным проведение через его просвет другого инструмента (рис. 2). В зависимости от ситуации и локализации новообразования также возможен вариант изначального прохождения УЗ-зонда по тубусу-проводнику и последующего проведения биопсийных щипцов в патологический очаг через канал аппарата.

Пациенту осуществляют УЗ-бронхоскопию. С помощью УЗ-зонда, проведенного через инструментальный канал аппарата, производится сканирование сегмента, в котором

Рис. 1. Дистальный колпачок для бронхоскопа Olympus BF-180Q.
Fig. 1. The distal hood of bronchoscope Olympus BF type Q180.

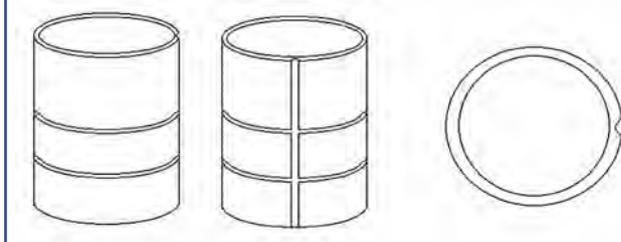


Рис. 2. Бронхоскоп Olympus BF-180Q с тубусом-проводником.
Fig. 2. Bronchoscope Olympus BF type Q180 with the guide tube.



Рис. 3. Сканирование сегмента, в котором определяется новообразование.
Fig. 3. Scanning the area where the neoplasm is determined.

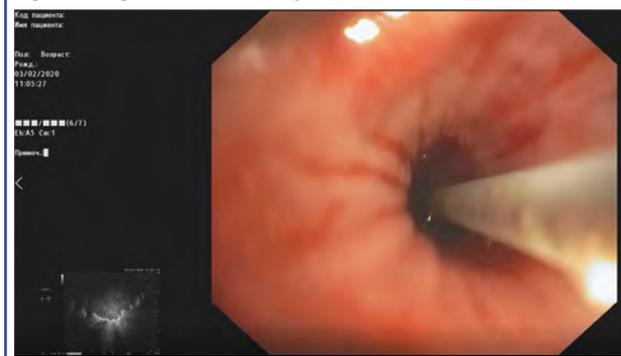


Рис. 4. Проведение биопсийных щипцов в проекцию новообразования.
Fig. 4. The conduction of the biopsy forceps in the focus of the neoplasm.



по данным мультиспиральной КТ органов грудной клетки определяется новообразование (рис. 3).

В случае сонографического выявления опухоли по тубусу-проводнику, установленному на дистальном колпачке, в проекцию данного новообразования проводятся биопсийные щипцы (рис. 4).

Появление на УЗ-картине гиперэхогенной тени в проекции новообразования свидетельствует о том, что биопсийные щипцы находятся в опухолевой ткани и полученный морфологический материал будет информативен для гистологического исследования (рис. 5).

Рис. 5. Появление на УЗ-картине гиперэхогенной тени в проекции новообразования.
Fig. 5. The ultrasound appearance of the hyperechoic focus in the projection of the neoplasm.



Рис. 6. Структура верификации ЗНО легких.
Fig. 6. The structure of the diagnostic imaging of malignant neoplasms of the lungs.



Авторы получили патент на изобретение RU №2719666 С1 в ФГБУ «Федеральный институт промышленной собственности».

Проведение данной методики одобрено на заседании этического комитета ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ» в 2019 г.

Исследование проводилось на базе эндоскопического отделения учреждения в 2019 и 2020 гг. В исследование включили 40 пациентов с подозрением на периферическое ЗНО легких. На амбулаторном этапе этим пациентам выполнили мультиспиральную КТ органов грудной клетки и бронхоскопию с УЗ-сканированием периферического новообразования в легких. Пациентов консультировал терапевт поликлиники ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ» на предмет безопасности проведения эндоскопических методов обследования. В случае наличия риска осложнений на фоне сопутствующей патологии больным назначили дообследование: оценка функции внешнего дыхания, электрокардиография, при необходимости – суточный мониторинг. В случае отсутствия противопоказаний пациенты принимались в исследование, которое включало 28 мужчин и 12 женщин. Средний возраст пациентов составил 67 ± 5 лет. Показаниями и критериями включения пациентов в исследование являлись:

- 1) подозрение на периферическое ЗНО легких;
- 2) достигнутая визуализация новообразования при УЗ-бронхоскопии;
- 3) получение при выполнении биопсии достаточного количества материала для проведения морфологического исследования.

Биопсия по модифицированной методике проводилась на амбулаторном этапе обследования пациента как дополнение УЗ-бронхоскопии. Перед проведением исследования на дистальный конец бронхоскопа устанавливался нами разработанный специальный колпачок. Аппарат проводился через рот, исследование выполнялось под местной или общей

анестезией. Во время осуществления УЗ-сканирования легочной ткани при выявлении новообразования с помощью тубуса-проводника, установленного на специальном дистальном колпачке, в просвет бронхов в проекцию новообразования под эндосонографическим контролем проводились биопсийные щипцы. Также под контролем УЗ-исследования осуществлялись раскрытие броншей и забор материала.

После выполнения биопсии морфологический материал направляется на гистологическое исследование. В случае необходимости проведения последующей дифференциальной диагностики между различными морфологическими вариантами опухолей (при условии получения достаточного количества ткани из патологического очага) материал отправлялся на иммуногистохимическое исследование. Диагноз ЗНО поставили 27 (67,5%) пациентам. Наиболее частым вариантом гистологического заключения являлась немелкоклеточная карцинома легкого, она встречалась у 9 (33,3%) больных. Плоскоклеточную неороговеваящую карциному выявили у 6 (22,2%) пациентов, аденокарциному легкого той или иной степени дифференцировки – 5 (18,5%), вторичное метастатическое поражение легочной ткани – 3: метастаз недифференцированной плеоморфной саркомы – 1 (3,7%), метастаз карциномы молочной железы – 1 (3,7%), метастаз аденокарциномы толстой кишки – 1 (3,7%). Нейроэндокринная опухоль верифицирована у 2 (7,4%) пациентов. Также встречались варианты гистологического заключения: рост карциномы – 1 (3,7%) и злокачественной опухоли мелкокруглоклеточного состава – 1 (3,7%). Структура верификации ЗНО легких представлена на рис. 6.

Диагноз ЗНО не поставили 13 (32,5%) пациентам. Варианты гистологического заключения являлись: хронический бронхит той или иной степени активности – у 4 (30,8%) пациентов, очаговый пневмофиброз – 8 (61,5%), альвеолярная аденома – 1 (7,7%). Этим больным потребовались более инвазивные вмешательства (диагностическая торакоскопия или торакотомия) для верификации новообразования либо динамическое наблюдение в зависимости от выбранной лечащим врачом тактики.

Состояние пациентов оценивалось и контролировалось во время проведения процедуры и после нее. УЗ-бронхоскопию по модифицированной методике пациенты перенесли удовлетворительно. Время проведения манипуляции колебалось от 17 до 45 мин, в среднем составляя 32 ± 5 мин. У 2 (5%) больных во время выполнения процедуры после биопсии возникло капиллярное кровотечение, которое купировали с помощью эндоскопического гемостаза. Никаких значимых и жизнеугрожающих осложнений, требующих последующей госпитализации в стационар, не выявили.

Обсуждение

Нами была также оценена эффективность УЗ-бронхоскопии с биопсией по стандартной методике (без применения специального дистального колпачка для бронхоскопа), проводимой в условиях эндоскопического отделения ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ». Вероятность верификации ЗНО при УЗ-бронхоскопии с биопсией по стандартной методике за тот же период в 2019 и 2020 гг., когда проводилось исследование, составила 57,7%. Таким образом, применение модифицированной методики получения материала под эндосонографическим контролем даже на I этапе клинического исследования сразу после введения в клиническую практику позволяет повысить вероятность верификации периферических ЗНО легких на 9,8%. При этом данная методика проводится на амбулаторном этапе, дополняет и незначительно увеличивает продолжительность проведения УЗ-бронхоскопии, в связи с чем сроки обследования пациентов не увеличиваются.

Существует достаточно большое количество исследований, посвященных проблеме низкой верификации периферических новообразований легких при УЗ-бронхоскопии. Для решения проблемы низкой верификации при расположении УЗ-зонда на границе новообразования и неизменной легочной ткани в 2016 г. предложена методика с использованием модифицированного тубуса-проводника.

Вероятность верификации составила 59,2% (прирост 13,4%), однако добиться значений, как при расположении УЗ-зонда в центре периферического новообразования, авторам не удалось [9]. Наиболее вероятно можно связать это с тем, что даже при использовании модифицированного тубуса-проводника биопсия выполнялась «вслепую», без эндосонографического или визуального контроля.

Также для верификации периферических новообразований легких применяются более инвазивные манипуляции – ТТП, диагностические торакоскопия, торакотомия. Эффективность трансторакальной трепан-биопсии может достигать 85,7% [6]. Однако указанные методики являются травматичными, проводятся в условиях круглосуточного стационара, что увеличивает сроки обследования пациентов, данные манипуляции могут быть противопоказаны пациентам с выраженной сопутствующей патологией, после их проведения имеется риск развития послеоперационных осложнений гораздо более высокой, чем при эндоскопических вмешательствах.

Можно предположить, что накопление опыта по применению и совершенствованию алгоритма модифицированной методики биопсии при УЗ-бронхоскопии с эндосонографическим контролем положения эндоскопического инструмента в патологическом очаге позволит улучшить информативность УЗ-бронхоскопии и тем самым сократить время обследования пациентов и ускорить назначение специальных методов лечения. Благодаря проведению УЗ-бронхоскопии по модифицированной методике в некоторых случаях

станет возможным отказаться от более инвазивных и травматичных процедур. Это особенно актуально при невозможности выполнить пациенту хирургическое вмешательство вследствие преклонного возраста, выраженной сопутствующей патологии, ранее перенесенных травм или операций на органах грудной клетки.

Заключение

Применение модифицированной методики получения морфологического материала с эндосонографическим контролем положения эндоскопического инструмента в патологическом очаге при УЗ-бронхоскопии позволяет повысить процент верификации периферических ЗНО легких на 9,8%.

Модифицированная методика удовлетворительно переносится пациентами и относительно безопасна. Время проведения УЗ-бронхоскопии с применением данной методики составило в среднем 32±5 мин. Осложнения при проведении процедуры выявлены в 5% случаев и успешно купированы консервативно.

Внедрение модифицированной методики биопсии при УЗ-бронхоскопии в клиническую практику, по мнению авторов, позволит сократить время обследования пациентов и ускорить назначение специальных методов лечения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Соколов В.В., Соколов Д.В., Пирогов С.С., и др. Современная бронхоскопическая диагностика раннего центрального рака легкого (обзор литературы). *Медицинский совет.* 2016;15:62-6 [Sokolov VV, Sokolov DV, Pirogov SS, et al. Sovremennaiia bronkhoskopicheskaia diagnostika rannego tsentralnogo raka legkogo (obzor literatury). *Meditsinskiy sovet.* 2016;15:62-6 (in Russian)].
- Яблонский П.К., Петров А.С., Земцова И.Ю., Атюков М.А. Отдаленные результаты хирургического лечения больных немелкоклеточным раком легкого при pN0-N1. *Вопросы онкологии.* 2017;63(1):99-103 [Iablonskii PK, Petrov AS, Zemtsova IYu, Atiukov MA. Otdalennyye rezultaty khirurgicheskogo lecheniia bolnykh nemelkokletochnym rakom legkogo pri pN0-N1. *Voprosy onkologii.* 2017;63(1):99-103 (in Russian)].
- Злокачественные новообразования 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, 2020 [Zlokachestvennyye novoobrazovaniia v Rossii v 2019 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, AO Shakhzadovoi. Moscow: MNI OI im. PA Gertsena, 2020 (in Russian)].
- Былин М.В., Черемисина О.В., Панкова О.В., и др. Эффективность комплексной эндоскопической диагностики первичного и первично-множественного рака легкого. *Поволжский онкологический вестник.* 2017;2(29):8-15 [Bylin MV, Cheremisina OV, Pankova OV, et al. Effektivnost kompleksnoi endoskopicheskoi diagnostiki pervichnogo i pervichno-mnozhestvennogo raka legkogo. *Povolzhskii onkologicheskii vestnik.* 2017;2(29):8-15 (in Russian)].
- Маринин Д.Т., Камаева О.В., Чекалова М.А. Морфологическая верификация периферического рака легкого посредством трансторакальной пункции под контролем УЗИ и КТ. *Сибирский онкологический журнал.* 2013;2:49-50 [Marinin DT, Kamaeva OV, Chekalova MA. Morfologicheskaiia verifikatsiia perifericheskogo raka legkogo posredstvom transtorakalnoi punktsii pod kontrolem UZI i KT. *Sibirskii onkologicheskii zhurnal.* 2013;2:49-50 (in Russian)].
- Рудык Т.Е., Фролова И.Г., Самцов С.А., и др. Роль pistolnetnoy биопсии в комбинированном лечении немелкоклеточного рака легкого. *Сибирский онкологический журнал.* 2011;Прил. 2:59-60 [Rudyk TE, Frolova IG, Samtsov SA, et al. Rol pistolnetnoi biopsii v kombinirovannom lechenii nemelkokletochnogo raka legkogo. *Sibirskii onkologicheskii zhurnal.* 2011;Suppl. 2:59-60 (in Russian)].
- Арсеньев А.И., Барчук А.А., Костицын К.А., и др. Когортное исследование эффективности низкодозной компьютерной томографии и трансторакальной трепан-биопсии в ранней диагностике рака легкого. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова.* 2018;177(1):60-4 [Arsenev AI, Barchuk AA, Kostitsyn KA, et al. Kogortnoe issledovanie effektivnosti nizkodoznoi kompiuternoi tomografii i transtorakalnoi trepan-biopsii v rannei diagnostike raka legkogo. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova.* 2018;177(1):60-4 (in Russian)].
- Кулаев К.И., Важенин А.В., Утин К.Г., и др. Применение эндоскопических ультразвуковых зондов для морфологической диагностики периферических новообразований легких. *Уральский медицинский журнал.* 2017;4:42-5 [Kulaev KI, Vazhenin AV, Utin KG, et al. Primenenie endoskopicheskikh ultrazvukovykh zondov dlia morfologicheskoi diagnostiki perifericheskikh novoobrazovaniy legkikh. *Uralskii meditsinskii zhurnal.* 2017;4:42-5 (in Russian)].
- Кулаев К.И., Важенин А.В., Зуиков К.С., Юсупов И.М. Модифицированная методика получения материала периферических новообразований легкого при EBUS-GS. *Уральский медицинский журнал.* 2018;1:136-52 [Kulaev KI, Vazhenin AV, Zuikov KS, Iusupov IM. Modifitsirovannaiia metodika polucheniia materiala perifericheskikh novoobrazovaniy legkogo pri EBUS-GS. *Uralskii meditsinskii zhurnal.* 2018;1:136-52 (in Russian)].
- Fuso L, Varone F, Magnini D, et al. Role of ultrasound-guided transbronchial biopsy in the diagnosis of peripheral pulmonary lesions. *Lung Cancer.* 2013;81(1):60-4.
- Ikezawa Y, Shinagawa N, Sukoh N, et al. Usefulness of Endobronchial Ultrasonography With a Guide Sheath and Virtual Bronchoscopic Navigation for Ground-Glass Opacity Lesions. *Ann Thorac Surg.* 2017;103(2):470-5.
- Ito T, Taniguchi H, Kondoh Y, et al. Diagnostic Feasibility Of Peripheral Pulmonary Lesions By Endobronchial Ultrasonography With A Guide Sheath Transbronchial Biopsy For Patients With Interstitial Lung Disease. A45. *Interventional Pulmonary: clinical studies. American Thoracic Society. Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195:A1676.
- Kurimoto N, Murayama M, Yoshioka S, et al. Assessment of usefulness of endobronchial ultrasonography in determination of depth of tracheobronchial tumor invasion. *Chest.* 1999;115(6):1500-6.
- Kurimoto N, Miyazawa T, Okimasa S, et al. Endobronchial ultrasonography using a guide sheath increases the ability to diagnose peripheral pulmonary lesions endoscopically. *Chest.* 2004;126(3):959-65.
- Kurimoto N, Inoue T, Miyazawa T, et al. The usefulness of endobronchial ultrasonography-guided transbronchial needle aspiration at the lobar, segmental, or subsegmental bronchus smaller than a convex-type bronchoscope. *J Bronchology Interv Pulmonol.* 2014;21(1):6-13.
- Kurimoto N, Isobe T, Miyazawa T, et al. Endobronchial Ultrasonography for Peripheral Pulmonary Lesions. *Ultrasound Med Biol.* 2017;43:30-1.
- Sarwar G, Arnold D, Tehseen N, Twaddell S. Higher Diagnostic Yield by Adding Conventional Bronchoscopic Sampling to Radial Probe EBUS for Peripheral Pulmonary Lesions. *EC Pulmonol Respir Med.* 2018;7(10):730-4.



Статья поступила в редакцию /
The article received: 22.04.2021
Статья принята к печати /
The article approved for publication: 08.10.2021

V-образный кожно-фасциальный лучевой лоскут – новый способ снижения морбидности донорской зоны

М.В. Болотин^{✉1}, А.М. Мудунов², В.Ю. Соболевский¹, А.А. Ахундов¹, И.М. Гельфанд¹, С.В. Сопромадзе¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

²Клинический госпиталь «Лапино», Московская область, Россия

Аннотация

Обоснование. Лучевой кожно-фасциальный лоскут – один из наиболее часто используемых способов для реконструкции дефектов, образующихся после удаления злокачественных опухолей головы и шеи. Значительным недостатком является внешний вид донорского места после забора лоскута. Мы разработали и внедрили в клиническую практику V-образную фабрику кожной площадки лоскута, что позволяет осуществить «прямое» закрытие донорского ложа и снизить его морбидность.

Цель. Оценить возможность «прямого» закрытия донорского ложа и снизить морбидность донорского места при выполнении методики V-образной фабрики кожной площадки лоскута.

Материалы и методы. За период с 2014 по 2020 г. в отделении опухолей головы и шеи ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» лучевой кожно-фасциальный лоскут использовался для реконструкции дефектов, образующихся после удаления злокачественных опухолей головы в 43 случаях. В 15 (35%) наблюдениях при заборе лоскута применили V-образную фабрику кожной площадки, что позволило осуществить «прямое» закрытие донорского ложа. Длина кожной площадки простиралась от запястья сверху, не доходя 3–4 см до локтевого сгиба снизу, и варьировала от 7 до 15 см, в среднем 12 см. Ширина лоскута определялась эластичностью кожи предплечья, была максимальной в средней трети и варьировала от 2 до 4 см, в среднем составив 3,3 см. В случае необходимости верхний и нижний края кожной площадки могут быть сшиты между собой, так же, как и весь медиальный край лоскута. Этот прием увеличивает ширину лоскута почти в 2 раза. Такая компоновка была применена в 8 случаях.

Результаты. При сравнении результатов использования 2 методик получены следующие данные: V-образная фабрика кожной площадки применялась в основном у женщин (11/15 – 73%) для закрытия ограниченных дефектов ретромолярной области (5/15), мягкого (4/15) или твердого неба (6/15). Большинство больных были с локализованными процессами категории T1-T2 (10/15). Ни у одного пациента не отмечалось проблем с заживлением донорской зоны. Во всех наблюдениях получен отличный эстетический результат. В группе стандартного забора отмечено преобладание лиц мужского пола (17/28). Дефекты имели разнообразную локализацию, большинство пациентов были с рецидивами после химиолучевого лечения (10/28) или первичным местно-распространенным процессом категории T3-T4 (6/28) – 16, с локализованным процессом категории T1-T2 (11/28) – 11, в 1 случае была выполнена отсроченная реконструкция по поводу рубцовой деформации после предшествующего комбинированного лечения. Во всех случаях пластика донорского ложа осуществлена расщепленным кожным аутоотрансплантатом. Частичный некроз лоскута донорской зоны отмечен у 9 (32%) пациентов, в 4 случаях – с обнажением сухожилия мышц сгибателей.

Заключение. В результате проведенного сравнительного анализа 2 методик мы пришли к выводу, что использование V-образной фабрики кожной площадки лучевой лоскута позволяет получить лучшие эстетические результаты со стороны донорского ложа, однако применение данной методики приводит к значительному уменьшению длины сосудистой ножки, уменьшению ширины кожной площадки.

Ключевые слова: микрохирургия, лучевой кожно-фасциальный лоскут, опухоли головы и шеи

Для цитирования: Болотин М.В., Мудунов А.М., Соболевский В.Ю., Ахундов А.А., Гельфанд И.М., Сопромадзе С.В. V-образный кожно-фасциальный лучевой лоскут – новый способ снижения морбидности донорской зоны. Современная Онкология. 2021; 23 (3): 513–517. DOI: 10.26442/18151434.2021.3.200987

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Болотин Михаил Викторович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: bolotin1980@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7534-6565; SPIN-код: 6105-5486; AuthorID: 899837

Мудунов Али Мурадович – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием КГ «Лапино». ORCID: 0000-0002-0918-3857; SPIN-код: 3516-6616; AuthorID: 864271

Соболевский Василий Иванович – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0003-3668-0741

Ахундов Азер Алиевич – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0002-9543-990X; SPIN-код: 8895-9447; AuthorID: 1073739

Гельфанд Игорь Михайлович – канд. мед. наук, врач-онколог ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0002-4496-6128; SPIN-код: 7641-2039; AuthorID: 634257

Сопромадзе Софио Васоевна – врач-онколог, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

[✉]Mikhail V. Bolotin – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: bolotin1980@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7534-6565; SPIN code: 6105-5486; AuthorID: 899837

Ali M. Mudunov – D. Sci. (Med.), Prof., Clinical Hospital “Lapino”. ORCID: 0000-0002-0918-3857; SPIN code: 3516-6616; AuthorID: 864271

Vasilii Yu. Sobolevsky – D. Sci. (Med.), Prof., Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0003-3668-0741

Azer A. Akhundov – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-9543-990X; SPIN code: 8895-9447; AuthorID: 1073739

Igor M. Gelfand – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-4496-6128; SPIN code: 7641-2039; AuthorID: 634257

Sofio V. Sopromadze – oncologist, Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Рис.1. Разметка V-образного лучевого кожно-фасциального лоскута.
Fig. 1. Mapping of the V-shaped radial facial cutaneous flap.



Рис. 2. Вид V-образного лучевого кожно-фасциального лоскута после сшивания верхнего, нижнего и медиального краев лоскута между собой.
Fig. 2. The view of the V-shaped radial facial cutaneous flap after stitching the upper, lower and medial edges of the flap all together.



Рис. 3. Разметка кожной площадки для забора лоскута в «классическом варианте».
Fig. 3. Mapping of the area of the skin for skin graft using the "classic version".

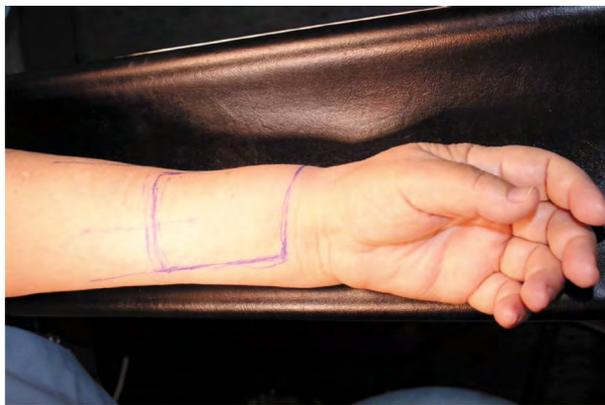


Рис. 4. Вид лучевого кожно-фасциального лоскута после забора в «классическом» варианте.
Fig. 4. The view of the radial facial cutaneous flap after skin grafting using the «classic» version.



Рис. 5. Вид донорского ложа через 2 нед после забора V-образного кожно-фасциального лучевого лоскута.
Fig. 5. The view of the donor area 2 weeks after the grafting V-shaped radial facial cutaneous flap.



Рис. 6. Вид донорского ложа через 3 мес после забора V-образного кожно-фасциального лучевого лоскута.
Fig. 6. The view of the donor area 3 months after the grafting V-shaped radial facial cutaneous flap.



Рис. 7. Вид донорской зоны через 3 нед после пластики расщепленным кожным аутографтом.
Fig. 7. The view of the donor area 3 weeks after plastic surgery using split-thickness skin autograft.



Рис. 8. Вид донорской зоны через 6 мес после пластики расщепленным кожным аутографтом.
Fig. 8. The view of the donor area 6 months after plastic surgery using split-thickness skin autograft.



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Muhlbauer W, Herndl E, Stock W. The forearm flap. *Plast Reconstr Surg.* 1982;70(3):336-44.
2. Boorman JG, Green MF. A split Chinese forearm flap for simultaneous oral lining and skin cover. *Br J Plast Surg.* 1986;39(2):179-82.
3. Yang G, Chen B, Gao Y, et al. Forearm free skin flap transplantation. *Natl Med J China.* 1981;61:139-41.
4. Song R, Gao Y, Song Y, et al. The forearm flap. *Clin Plast Surg.* 1982;9:21-6.
5. Muhlbauer W, Olbrisch R.R, Herndl E, Stock W. Die Behandlung der Halskontraktur nach Verbrennung mit dem freien Unterarmklappen. *Chirurg.* 1981;52:635.
6. Bardsley AF, Soutar DS, Elliot D, Batchelor AG. Reducing morbidity in the radial forearm flap donor site. *Plast Reconstr Surg.* 1990;86(2):287-92;dis. 293-4.
7. Hallock GG. Cutaneous cover for cutaneous coverage. *Contemp Orthop.* 1990;21:234.
8. Masser MR. The preexpanded radial free flap. *Plast Reconstr Surg.* 1990;86(2):295-301.
9. Elliot D, Bardsley AF, Batchelor AG, Soutar DS. Direct closure of the radial forearm flap donor defect. *Br J Plast Surg.* 1988;41(4):358-60.
10. Fenton OM, Roberts JO. Improving the donor site of the radial forearm flap. *Br J Plast Surg.* 1985;38(4):504-5.
11. Timmons MJ, Missotten FE, Poole MD, Davies DM. Complications of radial forearm flap donor sites. *Br J Plast Surg.* 1986;39(2):176-8.

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.03.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 08.10.2021





Суппортан напиток

Лечебное питание, разработанное специально для пациентов онкологического профиля



Согласно международным рекомендациям¹:

- Высокое содержание белка – 20 г²
- Высокое содержание энергии – 300 ккал²
- Сниженная доля углеводов и повышенная доля липидов²
- Высокое содержание Омега-3 жирных кислот (1 г EPA*)²

*EPA – эйкозопентаеновая омега-3 жирная кислота рыбьего жира
1. Arends J. et al. ESPEN guidelines in cancer patients. Clinical Nutrition (2016).
2. В одном флаконе 200 мл.

Представленный материал предназначен исключительно для Специалистов Здравоохранения, не может использоваться иными лицами, в том числе для замены консультации с врачом и для принятия решения о применении указанной в материале Продукции Компании. Продукт не является лекарственным средством, имеет противопоказания к применению и использованию. Необходимо ознакомиться с информацией по применению

ООО «Фрезениус Каби», 125167, Москва, Ленинградский пр-т, д. 37, к. 9
Тел.: (495) 988-45-78, Факс: (495) 988-45-79
E-mail: ru-mow-info@fresenius-kabi.com
www.fresenius-kabi.ru



**FRESENIUS
KABI**

caring for life

Влияние коррекции нутритивной недостаточности на эффективность неоадьювантной химиотерапии у больных местно-распространенным раком желудка

Н.А. Бриш¹, Т.Ю. Семиглазова^{✉1,2}, А.М. Карачун¹, Л.Н. Шевкунов¹, Я.А. Ульянченко¹, А.С. Артемьева¹, Т.С. Голованова¹, Е.В. Ткаченко¹, Ю.В. Алексеева¹, С.М. Шарашенидзе¹, Л.В. Страх³, С.А. Проценко¹, Г.М. Телетаева¹, Л.В. Филатова^{1,2}, Б.С. Каспаров¹, В.В. Семиглазов^{1,3}, А.М. Беляев^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Цель. Повышение эффективности неоадьювантной химиотерапии (НАХТ) у больных местно-распространенным раком желудка (МРРЖ) путем коррекции нутритивной недостаточности (НН).

Материалы и методы. Из 200 больных МРРЖ, средний возраст 57,2 года (46,1–68,3): 100 больных получали НАХТ на фоне нутритивной поддержки (НП) с 2018 по 2020 г.; 100 больных – НАХТ без НП с 2013 по 2018 г. (исторический контроль). Нутритивный статус оценивался при помощи антропометрии, опросников (NRS-2002, MUST, GLIM), динамометрии, анализов крови, биоимпедансометрии. Оценивались осложнения по NCI CTCAE v5.0; частота объективных ответов по RECIST 1.1; патоморфологический регресс по классификации Японской ассоциации по изучению рака желудка (2017 г.); 2-летняя бессобытийная выживаемость.

Результаты. Частота НН до начала лечения в группе НАХТ+НП составила 54%; в группе НАХТ – 47%. После завершения НАХТ в группе НАХТ+НП частота НН составила 1%, в группе НАХТ без НП – 62%. У больных с НН частичный регресс зарегистрирован в группе НАХТ+НП (n=54) у 51,9% больных, в группе НАХТ (n=47) – у 27,6% (p<0,05). Частота развития осложнений в группе НАХТ+НП ниже, чем в группе НАХТ. Двухлетняя бессобытийная выживаемость у больных без НН в группе НАХТ+НП составила 100% против 68,5% в группе НАХТ (p<0,001); у больных с НН – 72,5% против 60,6% соответственно (p<0,05).

Заключение. Комплексная диагностика нутритивного статуса и проведение НП позволяют улучшить результаты НАХТ больных МРРЖ. НН является неблагоприятным прогностическим фактором эффективности НАХТ больных МРРЖ.

Ключевые слова: местно-распространенный рак желудка, нутритивный статус, нутритивная недостаточность, неоадьювантная химиотерапия

Для цитирования: Бриш Н.А., Семиглазова Т.Ю., Карачун А.М., Шевкунов Л.Н., Ульянченко Я.А., Артемьева А.С., Голованова Т.С., Ткаченко Е.В., Алексеева Ю.В., Шарашенидзе С.М., Страх Л.В., Проценко С.А., Телетаева Г.М., Филатова Л.В., Каспаров Б.С., Семиглазов В.В., Беляев А.М. Влияние коррекции нутритивной недостаточности на эффективность неоадьювантной химиотерапии у больных местно-распространенным раком желудка. Современная Онкология. 2021; 23 (3): 519–524. DOI: 10.26442/18151434.2021.3.201075

Информация об авторах / Information about the authors

✉*Семиглазова Татьяна Юрьевна* – д-р мед. наук, доц., зав. отд. – вед. науч. сотр. научного 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: tsemiglazova@mail.ru; www.niioncologii.ru; ORCID: 0000-0002-4305-6691

Бриш Надежда Александровна – аспирант научного отд. инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, врач-онколог отд-ния краткосрочной химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова». E-mail: nbrish@list.ru; ORCID: 0000-0001-6995-1048

Карачун Алексей Михайлович – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. абдоминальной онкологии, зав. отд. абдоминальной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова». E-mail: dr.a.karachun@gmail.ru; ORCID: 0000-0001-6641-7229

Шевкунов Лев Николаевич – канд. мед. наук, зав. отд-нием лучевой диагностики ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова». E-mail: levka1978@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4533-1658

Ульянченко Яна Александровна – врач-рентгенолог отд-ния лучевой диагностики ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова». E-mail: yanamischanchuk@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9629-2065

Артемьева Анна Сергеевна – канд. мед. наук, зав. патологоанатомическим отд-нием, рук. науч. лаб. морфологии опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова». E-mail: oinochoya@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2948-397X

Голованова Татьяна Сергеевна – врач-патологоанатом патологоанатомического отд-ния с прозектурой ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова». E-mail: tatserser@gmail.com; ORCID: 0000-0001-8655-0377

✉*Tatiana Yu. Semiglazova* – D. Sci. (Med.), Petrov National Medical Research Center of Oncology, Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: tsemiglazova@mail.ru; www.niioncologii.ru; ORCID: 0000-0002-4305-6691

Nadezhda A. Brish – D. Sci. (Med.), Petrov National Medical Research Center of Oncology. E-mail: nbrish@list.ru; ORCID: 0000-0001-6995-1048

Aleksei M. Karachun – D. Sci. (Med.), Petrov National Medical Research Center of Oncology. E-mail: dr.a.karachun@gmail.ru; ORCID: 0000-0001-6641-7229

Lev N. Shevkunov – Cand. Sci. (Med.), Petrov National Medical Research Center of Oncology. E-mail: levka1978@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4533-1658

Yana A. Ulyanchenko – radiologist, Petrov National Medical Research Center of Oncology. E-mail: yanamischanchuk@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9629-2065

Anna S. Artemyeva – Cand. Sci. (Med.), Petrov National Medical Research Center of Oncology. E-mail: oinochoya@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2948-397X

Tatiana S. Golovanova – pathologist, Petrov National Medical Research Center of Oncology. E-mail: tatserser@gmail.com; ORCID: 0000-0001-8655-0377

Influence of correction of nutritive deficiency on the effectiveness of neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced gastric cancer

Nadezhda A. Brish¹, Tatiana Yu. Semiglazova^{1,2}, Aleksei M. Karachun¹, Lev N. Shevkunov¹, Yana A. Ulyanchenko¹, Anna S. Artemyeva¹, Tatiana S. Golovanova¹, Elena V. Tkachenko¹, Yuliia V. Alexeeva¹, Sofiko M. Sharashenidze¹, Liubov V. Strakh³, Svetlana A. Protsenko¹, Gulfia M. Teletaeva¹, Larisa V. Filatova^{1,2}, Boris S. Kasparov¹, Vladislav V. Semiglazov^{1,3}, Aleksei M. Belyaev^{1,2}

¹Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg, Russia;

²Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

³Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Aim. To increase the effectiveness of neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced gastric cancer by correcting nutritional deficiency.

Materials and methods. Of 200 patients with locally advanced gastric cancer (mean age 57.2 years (46.1–68.3)), 100 patients received neoadjuvant chemotherapy with nutritional support from 2018 to 2020. One hundred patients received neoadjuvant chemotherapy without nutritional support from 2013 to 2018 (historical control). The incidence of nutritional deficiency before treatment in the “neoadjuvant chemotherapy + nutritional support” group was 54%, and in the “neoadjuvant chemotherapy only” group it was 47%. Nutritional status was assessed using anthropometry, questionnaires (NRS-2002, MUST, GLIM), dynamometry, blood tests, bioimpedance. Complications according to NCI CTCAE v5.0; objective response rate according to RECIST 1.1; pathomorphological regression according to the JGCA classification (2017); 2-year event-free survival were assessed.

Results. The frequency of nutritional deficiency before the start of treatment in the “neoadjuvant chemotherapy + nutritional support” group was 54%, in the “neoadjuvant chemotherapy only” group – 47%. After the completion of neoadjuvant chemotherapy in the group “neoadjuvant chemotherapy + nutritional support” the frequency of nutritional deficiency was 1%, in the group “neoadjuvant chemotherapy only” without nutritional support – 62%. In patients with nutritional deficiency in the “neoadjuvant chemotherapy + nutritional support” group, partial regression was registered in 51.9% of cases, in the “neoadjuvant chemotherapy only” group it was 27.6% ($p < 0.05$). There were no differences in the frequency of pathological response. 2-year event-free survival in patients without nutritional deficiency in the group “neoadjuvant chemotherapy + nutritional support” was 100%, in the “neoadjuvant chemotherapy only” group it was 68.5% ($p < 0.001$); in patients with nutritional deficiency – 72.5 and 60.6% respectively ($p < 0.05$).

Conclusion. Nutritional deficiency is an important predictive and prognostic marker of the efficacy of neoadjuvant chemotherapy in the treatment of locally advanced gastric cancer. Comprehensive diagnosis of nutritional status and nutritional support can improve the results of neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced gastric cancer.

Keywords: locally advanced gastric cancer, nutritional status, nutritional deficiency, neoadjuvant chemotherapy

For citation: Brish NA, Semiglazova TYu, Karachun AM, Shevkunov LN, Ulyanchenko YaA, Artemyeva AS, Golovanova TS, Tkachenko EV, Alexeeva YuV, Sharashenidze SM, Strakh LV, Protsenko SA, Teletaeva GM, Filatova LV, Kasparov BS, Semiglazov VV, Belyaev AM. Influence of correction of nutritive deficiency on the effectiveness of neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced gastric cancer. *Journal of Modern Oncology*. 2021; 23 (3): 519–524. DOI: 10.26442/18151434.2021.3.201075

Информация об авторах / Information about the authors

Ткаченко Елена Викторовна – канд. мед. наук, зав. отд-нием краткосрочной химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова». E-mail: elenatkachen@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6375-8335

Elena V. Tkachenko – Cand. Sci. (Med.), Petrov National Medical Research Center of Oncology. E-mail: elenatkachen@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6375-8335

Алексеева Юлия Владимировна – аспирант научного отд. инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, врач-онколог отд-ния краткосрочной химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова». E-mail: dr.alekseevauv@gmail.com; ORCID: 0000-0001-5609-1237

Yuliia V. Alexeeva – Graduate Student, Petrov National Medical Research Center of Oncology. E-mail: dr.alekseevauv@gmail.com; ORCID: 0000-0001-5609-1237

Шарашенидзе Софико Мамуковна – клин. ординатор научного отд. инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, отд-ния краткосрочной химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова». E-mail: sofiko.sharashenidze@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9842-2951

Sofiko M. Sharashenidze – Clinical Resident, Petrov National Medical Research Center of Oncology. E-mail: sofiko.sharashenidze@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9842-2951

Страх Любовь Владимировна – клин. ординатор каф. онкологии ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». E-mail: lubovstrah@gmail.com; ORCID: 0000-0001-5943-1081

Liubov V. Strakh – Clinical Resident, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: lubovstrah@gmail.com; ORCID: 0000-0001-5943-1081

Проценко Светлана Анатольевна – д-р мед. наук, зав. отд-нием химиотерапии и инновационных технологий, врач-онколог, вед. науч. сотр. научного отд. инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, проф. отд-ния аспирантуры и ординатуры ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова». E-mail: s.protsenko@list.ru; ORCID: 0000-0001-8704-7669

Svetlana A. Protsenko – D. Sci. (Med.), Petrov National Medical Research Center of Oncology. E-mail: s.protsenko@list.ru; ORCID: 0000-0001-8704-7669

Телеетева Гульфия Мидхатовна – канд. мед. наук, науч. сотр. научного отд. инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, врач-онколог отд-ния химиотерапии и инновационных технологий ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова». E-mail: drteletaeva@yahoo.com; ORCID: 0000-0001-9365-8554

Gulfia M. Teletaeva – Cand. Sci. (Med.), Petrov National Medical Research Center of Oncology. E-mail: drteletaeva@yahoo.com; ORCID: 0000-0001-9365-8554

Введение

Местно-распространенный рак желудка (МРРЖ) может сопровождаться значительными метаболическими нарушениями, выраженность которых зависит в том числе от наличия и степени дисфагии и болевого синдрома. По данным разных исследователей, у больных МРРЖ показатель нутритивной недостаточности (НН) достигает 50% [1–3]. Около 15% больных на момент первичного обращения имеют потерю массы тела более чем на 10% за последние полгода. Показано, что нарушение статуса питания влечет за собой ухудшение переносимости лекарственного лечения, качества и продолжительности жизни больных МРРЖ [4–15]. В нескольких крупных исследованиях оценивалось влияние НН на исходы хирургического лечения МРРЖ. Согласно полученным результатам, НН является причиной снижения общесоматического статуса больных МРРЖ и повышения риска послеоперационных осложнений [4–15]. В последние годы в мире широкое распространение получил метод комплексного лечения больных МРРЖ с применением метода периоперационной химиотерапии (ХТ). Однако исследований, направленных на оценку влияния НН и ее коррекции на эффективность этапа неадьювантной ХТ (НАХТ), до настоящего момента не проведено.

Цель исследования – повышение эффективности НАХТ у больных МРРЖ путем коррекции НН.

Материалы и методы

В исследование включены данные о 200 больных верифицированным МРРЖ, которые получали комплексное лечение с 2013 по 2020 г. на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова». В группу наблюдения вошли больные, которым проводилась нутритивная поддержка (НП) на фоне НАХТ (группа НАХТ+НП). В группе исторического контроля больные получали только НАХТ (группа НАХТ).

Пациенты в группах сопоставимы по полу, возрасту, локализации первичного опухолевого очага, стадии процесса и наличию признаков НН. Число мужчин в обеих группах несколько превалировало над числом женщин: в группе НАХТ+НП 65 и 35%, в группе НАХТ – 56 и 44% соответственно. Средний возраст в группе НАХТ+НП составил 57,3 (46,1–68,5) года; в группе НАХТ – 56,9 (45,9–67,9) года. Превалирующими локализациями стали злокачественные новообразования (ЗНО) кардии (в группе НАХТ+НП – 35%, в группе НАХТ – 44%) и ЗНО тела желудка (в группе НАХТ+НП – 34%, в группе НАХТ – 45%). В исследуемых группах преобладали пациенты со IIВ стадией заболевания. До начала НАХТ в группе НАХТ+НП признаки НН отмечены в 54% случаев, тогда как в группе НАХТ показатель НН составил 47%.

С целью диагностики распространенности первичной опухоли и определения тактики лечения каждому больному МРРЖ выполнялась диагностическая лапароскопия с интраоперационным цитологическим исследованием смывов из брюшной полости и малого таза. По решению мультидисциплинарной комиссии в последующем больным про-

водился этап НАХТ в рамках периоперационной ХТ. За весь период наблюдения проведено 725 циклов НАХТ на основе фторпиримидинов, в среднем на 1 больного приходилось 3,6 цикла (3,85 в группе НАХТ+НП; 3,4 в группе НАХТ). После выполнения хирургического этапа лечения все больные продолжали адьювантную терапию в рамках периоперационной ХТ.

На этапе первичной диагностики определения плана лечения оценивался нутритивный статус (НС) больных МРРЖ. В комплексную диагностику НН включены сбор анамнеза заболевания и жизни, физикальный осмотр с антропометрией (рост, масса тела, индекс массы тела, площадь поверхности тела), использовались шкалы нутритивного риска (Nutritional Risk Screening-2002 – NRS-2002, Malnutrition Universal Screening Tool – MUST, The Global Leadership Initiative on Malnutrition – GLIM), рекомендованные специализированными сообществами (Европейская ассоциация клинического питания и метаболизма, Европейское общество медицинской онкологии и др.), также разработана собственная адаптированная шкала. С целью оценки мышечной производительности использовалась кистевая динамометрия.

Для анализа уровня белкового обмена оценивались показатели клинического (гемоглобин, лейкоциты, абсолютное число нейтрофилов и лимфоцитов) и биохимического анализа крови (общий белок, альбумин, С-реактивный белок – СРБ). Из инструментальных методов диагностики использовался биоимпедансный анализ состава тела.

По результатам комплексной диагностики НС проводилось определение индивидуальных энергетических потребностей больных МРРЖ при помощи формулы Харриса–Бенедикта с целью индивидуализации плана НП. В дальнейшем больные получали питательные смеси для сипинга в соответствии с суточной потребностью в питательных веществах и энергии. Мониторинг НС проводился при каждом посещении, при необходимости выполнялась коррекция плана НП.

После завершения НАХТ проводилась оценка клинической эффективности согласно системе критериев оценки ответа солидных опухолей (RECIST 1.1). Степень патоморфологического регресса опухоли определялась согласно четырехуровневой системе оценки Японской ассоциации по изучению рака желудка (JGCA, 2017). Осложнения оценивались согласно критериям NCI CTCAE v5.0. Показатели 2-летней бессобытийной выживаемости (БСВ) оценивались по методу Каплана–Мейера, за событие приняты рецидив, прогрессирование или смерть от любых причин.

Статистическая обработка материала выполнялась с помощью программы IBM SPSS 20.0. Анализ различий между подгруппами больных по количественным параметрам проводился с использованием критерия Стьюдента или критерия Манна–Уитни. Параметрическая статистика применялась в случаях нормально распределенных выборок (нормальность распределения проверялась по критерию Колмогорова–Смирнова). Анализ различий по качествен-

Информация об авторах / Information about the authors

Филатова Лариса Валентиновна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, врач-онколог отд-ния гематологии и химиотерапии с палатой интенсивной терапии и реанимации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова», проф. каф. онкологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». E-mail: larisa_filatova@list.ru; ORCID: 0000-0002-0728-4582

Каспаров Борис Сергеевич – канд. мед. наук, доц., зам. глав. врача по амбулаторной помощи, зав. клинико-диагностическим отд-нием ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова». E-mail: boriankasparov@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0341-3823

Семглазов Владислав Владимирович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова», вед. науч. сотр. научного отд-ния общей онкологии и урологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова». E-mail: ssemiglazov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8825-5221

Беляев Алексей Михайлович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова», врач-онколог, дир. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова». ORCID: 0000-0002-4636-4200

Larisa V. Filatova – D. Sci. (Med.), Prof., Petrov National Medical Research Center of Oncology, Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: larisa_filatova@list.ru; ORCID: 0000-0002-0728-4582

Boris S. Kasparov – Cand. Sci. (Med.), Petrov National Medical Research Center of Oncology. E-mail: boriankasparov@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0341-3823

Vladislav V. Semiglazov – D. Sci. (Med.), Prof., Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Petrov National Medical Research Center of Oncology. E-mail: ssemiglazov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8825-5221

Aleksei M. Belyaev – D. Sci. (Med.), Prof., Mechnikov North-Western State Medical University, Petrov National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-4636-4200

ным параметрам выполнялся с критерием χ^2 . Кривые дожития сравнивались между собой при помощи логрангового критерия. Уровень значимости равнялся 0,05.

Результаты

Частота встречаемости НН среди больных МРРЖ и динамика показателей НС на фоне НАХТ в зависимости от проведения нутритивной терапии

По результатам оценки НС больных МРРЖ при помощи шкал нутриционного риска частота НН до начала лечения в группе НАХТ+НП составила 54%, в группе НАХТ – 47%. На фоне коррекции НН в течение периода НАХТ в группе НАХТ+НП показатель НН снизился до 1%, тогда как в группе НАХТ без НП частота встречаемости НН возросла до 62%.

Аналогичные результаты проведения НП получены при анализе лабораторных и инструментальных показателей, оцениваемых на протяжении всего периода НАХТ.

Динамика статистически значимых показателей НС больных МРРЖ на фоне НАХТ в группе НАХТ+НП представлена в табл. 1.

Таким образом, проведение НП, начиная с этапа НАХТ в рамках комплексного лечения больных МРРЖ, способствует улучшению НС больных МРРЖ.

Анализ влияния коррекции НН на эффективность НАХТ у больных МРРЖ

После завершения НАХТ у больных МРРЖ оценивалась ее эффективность в зависимости от исходного НС. У больных с НН частичный регресс зарегистрирован в группе НАХТ+НП (n=54) у 51,9% больных, в группе НАХТ (n=47) – у 27,6% ($p<0,05$). Прогрессирование заболевания на фоне НАХТ у больных с НН зарегистрировано в 1,9% случаев в группе НАХТ+НП, тогда как в группе НАХТ – в 6,4% случаев ($p=0,013$). У больных без НН прогрессирования в группе НАХТ+НП не зафиксировано, в группе НАХТ оно произошло у 5,7% больных МРРЖ ($p<0,05$).

Степень патоморфологического регресса оценивалась согласно классификации JGCA (2017 г.) по 4 степеням, где G3 подразумевает отсутствие остаточной инвазивной опухоли после проведенного лекарственного лечения, а степень патоморфологического ответа G0 соответствует сохранению $\geq 50\%$ объема опухолевой ткани. Несмотря на статистически значимую разницу в частоте объективного ответа, значимых различий в частоте патоморфологического регресса между группами не получено. Полный патоморфологический регресс опухоли (G3) в группе НАХТ+НП отмечен в 13%, а в группе НАХТ – в 12% случаев ($p>0,05$).

Степень выраженности осложнений оценивалась согласно критериям NCI CTCAE v5.0. При анализе полученных данных отмечено, что частота развития гематологических и негематологических осложнений в группе НАХТ+НП статистически значимо ниже, чем в группе НАХТ ($p\leq 0,001$); табл. 2.

При оценке БСВ за время наблюдения у больных группы НАХТ+НП выявлено 16 событий, которые представляли собой прогрессирование заболевания. В группе НАХТ всего наступило 34 события: из них рецидив заболевания произошел у 3 (8,8%) больных, прогрессирование процесса – у 16 (47%) больных, и 15 (44,2%) больных погибли от разных причин.

Выполненный анализ показал, что проведение НП оказывало значимое влияние на 2-летнюю БСВ у больных МРРЖ на фоне НАХТ ($p<0,05$).

В группе НАХТ+НП 2-летняя БСВ составила 77,4% против 64,4% в группе исторического контроля НАХТ: относительный риск – ОР 0,471 (95% доверительный интервал – ДИ 0,278–0,796; $p=0,005$); рис. 1.

Показатель 2-летней БСВ у больных без НН в группе НАХТ+НП составил 100% против 68,5% в группе НАХТ ($p<0,001$); у больных с НН – 72,5% против 60,6% соответственно ($p<0,05$); рис. 2.

Таким образом, применение разработанного с учетом полученных результатов и данных международных рекомендаций алгоритма по комплексной диагностике и коррекции НН (рис. 3), начиная с этапа НАХТ в рамках комплексного лечения больных МРРЖ, способствует улучшению переносимости лекарственного лечения, позволяя достигнуть

Таблица 2. Частота встречаемости наиболее значимых осложнений на фоне НАХТ у больных МРРЖ +/- НП
Table 2. The frequency of incidence of the most significant complications against the background of NACT in patients with LAGC +/- NS

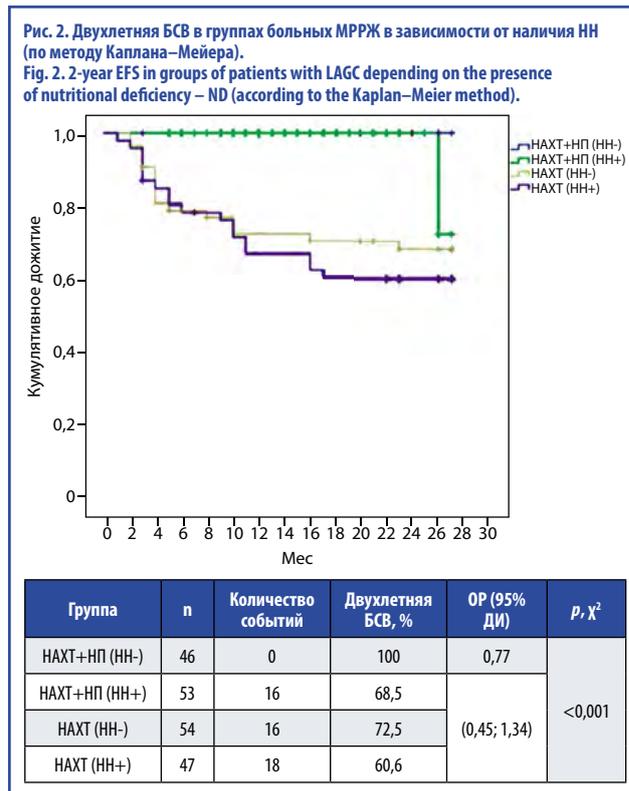
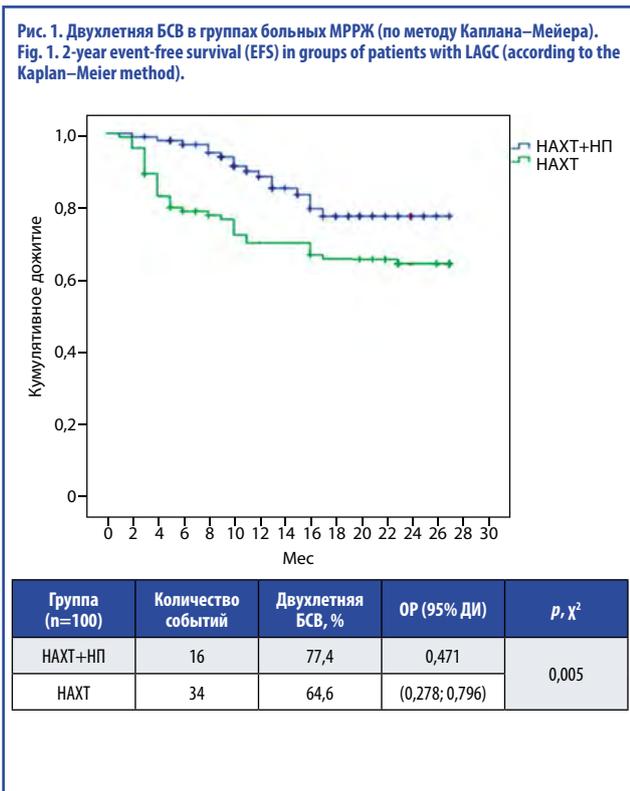
Осложнение, %	Группа НАХТ+НП (n=100)	Группа НАХТ (n=100)	p
Нейтропения 3–4-й степени	43	62	$\leq 0,001$
Фебрильная нейтропения	6	18	
Диарея 3-й степени	3	15	
Мукозиты 3-й степени	1	10	
Астенический синдром 3-й степени	5	24	
ВТЭО	0	5	

Примечание. ВТЭО – венозные тромбозмболические осложнения.

Таблица 1. Динамика показателей НС (%) у больных МРРЖ (n=100) на фоне НАХТ с проведением НП
Table 1. The dynamics indicator of nutritional status (%) in patients with locally advanced gastric cancer – LAGC (n=100) against the background of neoadjuvant chemotherapy (NACT) with nutritional support (NS).

Оцениваемый показатель	Группа НАХТ+НП, %			
	до НАХТ		после НАХТ	
	с НН	без НН	с НН	без НН
NRS-2002 (≥ 3 баллов)	54	4	1	–
MUST (≥ 2 баллов)	29	3	–	–
GLIM (≥ 1 фенотипического признака)	54	32	12	1
Абсолютное число лимфоцитов ($< 1,2 \times 10^9/\text{л}$)	32 (0–1; 0,74)	2 (0,7–1; 0,85)	10 (0,6–1,1; 0,82)	–
Общий белок (< 60 г/л)	46 (50–59; 54,2)	28 (53–59; 54,7)	15 (56–59; 58,2)	4 (56–59; 57,75)
СРБ (> 5 г/л)	34 (6–32; 12,6)	12 (6–14; 8,2)	3 (6–10; 7,6)	–
Альбумин (< 30 г/л)	47 (25–29; 26,8)	25 (27–29; 28,5)	5 (27–29; 28,3)	–
АКМ, % ($< 50\%$)	54 (41–49; 44,3)	28 (45–49; 47,1)	10 (45–49; 46,7)	–

Примечание. АКМ – активная клеточная масса.



лучших показателей клинической эффективности и 2-летней БСВ больных МРРЖ.

Обсуждение

Несмотря на высокий интерес к проблеме метаболических нарушений у онкологических больных, в том числе больных МРРЖ, в существующих исследованиях преимущественно рассматривалась саркопения как фактор неблагоприятных исходов хирургического лечения [7–19]. Влиянию НН на эффективность противоопухолевого лечения в литературе уделено гораздо меньшее внимание. Однако результаты по частоте встречаемости НН у больных МРРЖ, которая составила в среднем 50,5%, соотносились с данными ранее проведенных исследований [1, 2].

Несмотря на то, что этап НАХТ имеет особое значение в рамках комплексного лечения больных МРРЖ в виде увеличения степени резектабельности процесса и показателей выживаемости больных [3–5], до сих пор изучение вопроса достижения более высокой его эффективности недостаточно

освещено. В исследовании 2017 г. (К. Mirkin и соавт.) по результатам ретроспективного анализа показано, что на фоне НАХТ у больных МРРЖ нарастают явления НН, что влечет за собой неудовлетворительную переносимость лекарственного и хирургического лечения [7]. В отличие от исследования ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» коррекция выявленных питательных нарушений не проводилась.

Результаты проведенного исследования демонстрируют клиническую пользу комплексной диагностики НС и коррекции нарушений НС на фоне НАХТ у больных МРРЖ. Согласно проведенному исследованию у больных, получавших НП на фоне проведения НАХТ, частота осложнений значительно ниже по сравнению с больными без НП.

Принимая во внимание сказанное, можно сделать вывод, что комплексная диагностика НН и адекватное проведение НП могут привести изменения в общую тактику комплексного лечения больных МРРЖ, поскольку данный подход позволяет снизить токсический профиль НАХТ с достижением более высокой эффективности столь важного этапа лечения,

что выражается в повышении частоты объективных ответов и увеличении показателей 2-летней БСВ больных МРРЖ.

Заключение

На основании полученных результатов можно сделать вывод о том, что НН является неблагоприятным прогностическим фактором эффективности НАХТ в процессе комплексного лечения больных МРРЖ.

Комплексная полноценная диагностика НН с последующей оптимальной коррекцией имеющихся нарушений позволяет улучшить непосредственные и долгосрочные результаты лечения больных МРРЖ вне зависимости от исходного НС. Существующие в настоящее время опросники хоть и нашли широкое применение в практике, но не являются адаптированными для онкологических пациентов. По результатам исследования на основании статистической значимости исследованных показателей НС составлена шкала нутриционного риска у больных с ЗНО, в которой ко всему прочему учтены характерные особенности противоопухолевого лечения.

Комплексная диагностика НН с использованием адаптированной шкалы позволяет:

- полноценно оценить НС больного;
- принимать решение о тактике нутритивно-метаболической терапии с учетом НС пациента и его индивидуальных потребностей;

- принимать решение о тактике и интенсивности комплексного лечения начиная с этапа НАХТ, исходя из функционального статуса больного;
- заблаговременно планировать, индивидуализировать и своевременно корректировать сопроводительную терапию, анализируя индивидуальные особенности больного и его текущее состояние с целью снижения токсического профиля противоопухолевого лечения;
- оптимизировать долгосрочную подготовку больных к этапу хирургического лечения с целью нивелирования риска развития послеоперационных осложнений.

С целью обеспечения эффективной работы, направленной на улучшение результатов лечения онкологических больных, необходима организация мультидисциплинарной команды в рамках отделения реабилитации, с обязательным участием врача-онколога, гастроэнтеролога/нутрициолога, реабилитолога и при необходимости – специалистов других специальностей.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. The study was not sponsored.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Rosania R, Chiapponi C, Malfertheiner P, Venerito M. Nutrition in Patients with Gastric Cancer: An Update. *Gastrointest Tumors*. 2016;2(4):178-87. DOI:10.1159/000445188
- Weimann A, Braga M, Carli F, et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr*. 2017;36(3):623-50. DOI:10.1016/j.clnu.2017.02.013
- Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 2006;355:11-20.
- Ychou M, Boige V, Pignon JP, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol*. 2011;29(13):1715-21. DOI:10.1200/JCO.2010.33.0597
- Al-Batran SE, Homann N, Schmalenberg H, et al. Perioperative chemotherapy with docetaxel, oxaliplatin, and fluorouracil/leucovorin (FLOT) versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine (ECF/ECX) for resectable gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma (FLOT4-AIO): A multicenter, randomized phase 3 trial. *J Clin Oncol*. 2017;35(15):4004.
- Schuhmacher C, Gretschel S, Lordick F, et al. Neoadjuvant chemotherapy compared with surgery alone for locally advanced cancer of the stomach and cardia: European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized trial 40954. *J Clin Oncol*. 2010;28:5210-8. DOI:10.1200/JCO.2009.26.6114
- Mirkin KA, Luke FE, Gangi A, et al. Sarcopenia related to neoadjuvant chemotherapy and perioperative outcomes in resected gastric cancer: a multi-institutional analysis. *J Gastrointest Oncol*. 2017;8(3):589-95. DOI:10.21037/jgo.2017.03.02
- Palmela C, Velho S, Agostinho L, et al. Body Composition as a Prognostic Factor of Neoadjuvant Chemotherapy Toxicity and Outcome in Patients with Locally Advanced Gastric Cancer. *J Gastric Cancer*. 2017;17(1):74-87. DOI:10.5230/jgc.2017.17.e8
- Kawamura T, Makuuchi R, Tokunaga M, et al. Long-Term Outcomes of Gastric Cancer Patients with Preoperative Sarcopenia. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(6):1625-32. DOI:10.1245/s10434-018-6452-3
- Prado CM, Baracos VE, McCargar LJ, et al. Body composition as an independent determinant of 5-fluorouracil-based chemotherapy toxicity. *Clin Cancer Res*. 2007;13:3264-8. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-06-3067
- Huang DD, Zhou CJ, Wang SL, et al. Impact of different sarcopenia stages on the postoperative outcomes after radical gastrectomy for gastric cancer. *Surgery*. 2017;161:680-93. DOI:10.1016/j.surg.2016.08.030
- Chen FF, Zhang FY, Zhou XY, et al. Role of frailty and nutritional status in predicting complications following total gastrectomy with D2 lymphadenectomy in patients with gastric cancer: a prospective study. *Langenbecks Arch Surg*. 2016;401:813-22. DOI:10.1007/s00423-016-1490-4
- Zhuang CL, Huang DD, Pang WY, et al. Sarcopenia is an independent predictor of severe postoperative complications and long-term survival after radical gastrectomy for gastric cancer: analysis from a large-scale cohort. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e3164. DOI:10.1097/MD.0000000000003164
- Wang SL, Zhuang CL, Huang DD, et al. Sarcopenia adversely impacts postoperative clinical outcomes following gastrectomy in patients with gastric cancer: a prospective study. *Ann Surg Oncol*. 2016;23:556-64. DOI:10.1245/s10434-015-4887-3
- Fukuda Y, Yamamoto K, Hirao M, et al. Sarcopenia is associated with severe postoperative complications in elderly gastric cancer patients undergoing gastrectomy. *Gastric Cancer*. 2016;19:986-93. DOI:10.1007/s10120-015-0546-4
- Tamandl D, Paireder M, Asari R, et al. Markers of sarcopenia quantified by computed tomography predict adverse long-term outcome in patients with resected oesophageal or gastro-oesophageal junction cancer. *Eur Radiol*. 2016;26(5):1359-67. DOI:10.1007/s00330-015-3963-1
- Okumura S, Kaido T, Hamaguchi Y, et al. Impact of the preoperative quantity and quality of skeletal muscle on outcomes after resection of extrahepatic biliary malignancies. *Surgery*. 2016;159(3):821-33. DOI:10.1016/j.surg.2015.08.047
- Levolger S, van Vledder MG, Muslem R, et al. Sarcopenia impairs survival in patients with potentially curable hepatocellular carcinoma. *J Surg Oncol*. 2015;112(2):208-13. DOI:10.1002/jso.23976
- Huang DD, Chen XX, Chen XY, et al. Sarcopenia predicts 1-year mortality in elderly patients undergoing curative gastrectomy for gastric cancer: a prospective study. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2016;142:2347-56. DOI:10.1007/s00432-016-2230-4



Статья поступила в редакцию /
The article received: 09.07.2021
Статья принята к печати /
The article approved for publication: 08.10.2021

OMNIDOCTOR.RU

СУППОРТАН НАПИТОК

Специализированное лечебное питание с высоким содержанием белка (10 г на 100 мл) и энергии (1,5 ккал в 1 мл). Характеризуется высоким содержанием рыбьего жира (в том числе эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот), а также пищевых волокон. Предназначен для нутритивно-метаболической поддержки пациентов с онкологическими заболеваниями.

Вкусы: тропические фрукты, капучино

Способ употребления: пить мелкими глотками медленно

Возраст применения: с 1 года

Объем: 200 мл

СУППОРТАН (ЗОНДОВАЯ СМЕСЬ)

Специализированное лечебное питание с высоким содержанием белка (10 г на 100 мл) и энергии (1,5 ккал в 1 мл). Характеризуется высоким содержанием рыбьего жира (в том числе эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот), а также пищевых волокон. Предназначен для нутритивно-метаболической поддержки пациентов с онкологическими заболеваниями.

Вкусы: тропические фрукты, капучино

Способ употребления: энтерально через зонд

Возраст применения: с 1 года

РЕКЛАМА

Клинический случай аденокарциномы легкого с генерализованными метастазами во внутренние органы

О.В. Воробьева[✉]

ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», Чебоксары, Россия

Аннотация

Рак легкого в течение многих лет занимает лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости и смертности во всем мире. Прижизненная диагностика зачастую затруднена вследствие отсутствия каких-либо определяющих признаков рака, и отследить первые признаки рака легких достаточно сложно. Обосновано это тем, что легкие полностью лишены нервных окончаний и достаточно наличия 26% здоровой ткани легких, чтобы обеспечить организм нужным количеством кислорода. Длительное отсутствие клинических проявлений приводит к поздней обращаемости за медицинской помощью и как следствие – зачастую к летальному исходу. В статье представлено описание случая. Больная 65 лет, умершая в домашних условиях, была направлена на патологоанатомическое вскрытие. При секционном исследовании выявлены признаки периферического рака правого легкого с множественными метастазами по всем полям легких, в печень, селезенку, поджелудочную железу, с отсутствием метастазов в лимфатические узлы. При гистологическом исследовании определялись обширные участки опухолевой ткани, состоящей из солидных структур с железистой дифференцировкой опухолевой ткани разной величины и формы, с округлыми и овальными атипичными ядрами. Отмечался выраженный полиморфизм клеток с большим числом патологических митозов. В просвете сегментарных и мелких ветвей легочной артерии выявлялись тромбы. Таким образом, представленный случай имеет особый интерес для практикующих врачей вследствие того, что при аденокарциноме легкого отсутствовали характерные метастазы в лимфатические узлы. Произошло гематогенное метастазирование с развитием генерализованных метастазов во внутренние органы.

Ключевые слова: рак, легкие, метастазы, печень, поджелудочная железа

Для цитирования: Воробьева О.В. Клинический случай аденокарциномы легкого с генерализованными метастазами во внутренние органы. Современная Онкология. 2021; 23 (3): 525–528. DOI: 10.26442/18151434.2021.3.200856

CASE REPORT

Clinical and morphological case of lung cancer with generalized metastases to the internal organs

Olga V. Vorobeva[✉]

Ulianov Chuvash State University, Cheboksary, Russia

Abstract

Lung cancer has occupied a leading position in the structure of cancer morbidity and mortality throughout the world for many years. Lifetime diagnosis is often difficult due to the absence of any defining signs of cancer, and it is quite difficult to track the first signs of lung cancer. This is justified by the fact that the lungs are completely devoid of nerve endings and the presence of 26% of healthy lung tissue is sufficient to provide the body with the required amount of oxygen. Prolonged absence of clinical manifestations leads to late seeking medical help, which is often fatal. Description of the case. A 65-year-old patient who died at home was referred for a postmortem examination. The sectional study revealed signs of peripheral cancer of the right lung with multiple metastases in all fields of the lungs, in the liver, spleen, pancreas, with no metastases in the lymph nodes. Histological examination revealed extensive areas of tumor tissue, consisting of solid structures with glandular differentiation of tumor tissue of various sizes and shapes, with round and oval atypical nuclei. There was a pronounced polymorphism of cells, with a large number of pathological mitoses. Thrombi were detected in the lumen of the segmental and small branches of the pulmonary artery. Thus, the presented case is of particular interest for practicing physicians due to the fact that with adenocarcinoma of the lung, there were no characteristic metastases to the lymph nodes. Hematogenous metastasis occurred with the development of generalized metastases to the internal organs.

Keywords: cancer, lungs, metastases, liver, pancreas

For citation: Vorobeva OV. Clinical and morphological case of lung cancer with generalized metastases to the internal organs. Journal of Modern Oncology. 2021; 23 (3): 525–528. DOI: 10.26442/18151434.2021.3.200856

Информация об авторе / Information about the author

[✉]Воробьева Ольга Васильевна – канд. мед. наук, доц. каф. общей и клинической морфологии и судебной медицины ФГБОУ ВО «ЧГУ им. И.Н. Ульянова». E-mail: olavorobeva@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3259-3691

[✉]Olga V. Vorobeva – Cand. Sci. (Med.), Ulianov Chuvash State University. E-mail: olavorobeva@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3259-3691

В мире одним из самых распространенных злокачественных новообразований является рак легкого (РЛ), который в течение многих лет занимает лидирующие позиции, на его долю приходится 41,9% вновь выявленных опухолей у мужчин и 26,9% – у женщин [1, 2]. В России распространенность РЛ за последние 5 лет выросла более чем в 2 раза. Ежегодно РЛ диагностируют у более 57 тыс. пациентов. Общеизвестно, что рак представляет собой гетерогенную группу злокачественных опухолей эпителиального происхождения, для которых характерна склонность к инфильтративному росту и метастазированию, аномальному росту сосудов, репликативной бессмертности клеток, их устойчивости к цитотоксическим агентам, нарушению супрессоров роста и иммунного надзора, а также устойчивому пролиферативному потенциалу [1]. Согласно International Agency for Research on Cancer, развитию РЛ предшествуют изменения в бронхах и легочной паренхиме. Наиболее значимыми предопухолевыми процессами являются очаги пневмосклероза, где выявляется более широкий спектр предопухолевых изменений, чем в крупных бронхах: базально-клеточная гиперплазия, плоскоклеточная метаплазия, дисплазия эпителия мелких бронхов, бронхиол и альвеол. Роль рубца в злокачественной трансформации клеток может быть связана с депонированием в нем канцерогенных веществ, гипоксией, местной иммунодепрессией, нарушением эпителиостромальных взаимодействий [3–6]. Среди морфологических форм наиболее часто встречаются мелкоклеточный РЛ эпителиального происхождения, который представлен преимущественно аденокарциномой и плоскоклеточным раком [1, 2, 7]. В связи с актуальностью и социальной значимостью проблемы цель исследования – описание случая РЛ с метастатической прогрессией во внутренние органы без лимфогенных метастазов.

Материалы и методы

Проведен анализ полученной сопроводительной медицинской документации (амбулаторная карта пациента, история болезни). Применена стандартная методика патологоанатомического вскрытия. Иссекали опухолевую ткань с периферических отделов к центру, фиксировали в 10% нейтральном формалине, проводили стандартную проводку и заливали в парафин. Готовились срезы толщиной 6 мкм, и проводили окрашивание гематоксилином и эозином, далее проводилось иммуногистохимическое исследование.

Результаты

Больная К., 65 лет, умершая в домашних условиях, по направлению врача общей практики доставлена на патологоанатомическое вскрытие в межрайонное патологоанатомическое отделение. Согласно медицинской документации известно, что больная страдала артериальной гипертензией, хроническим бронхитом, несколько раз лечилась в стационарных условиях по поводу полисегментарной пневмонии.

На патологоанатомическое вскрытие доставлен труп женщины 65 лет пониженного питания со слабо развитой подкожно-жировой клетчаткой.

При секционном исследовании определяются признаки, характерные для периферического рака правого легкого с множественными метастазами по всем полям легких, в печень, селезенку, поджелудочную железу, с отсутствием метастазов в лимфатические узлы. При макроскопическом исследовании структура легких просматривается с трудом из-за выраженного диссеминированного наличия серых плотноватых узлов в диаметре от 0,2 до 0,9 см, местами сливающихся. В области средней доли правого легкого определяется опухолевая ткань с выраженным сливанием и тенденцией формирования конгломерата, распространяясь к долевым бронхам, без сужения просвета. При гистологическом исследовании отмечаются обширные участки формирования опухолевой ткани, состоящей из солидных структур с железистой дифференцировкой опухолевой ткани разной величины и формы, выстланные крупными при-

Рис. 1. Микроскопическая картина аденокарциномы в легких, состоящей из полиморфных клеток с атипичными гиперхромными ядрами, с инфильтрирующим ростом и распадом. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 900$.

Fig. 1. Microscopic findings of lung adenocarcinoma, consisting of polymorphic cells with atypical hyperchromatic nuclei, with infiltrative growth and necrosis. Hematoxylin and eosin staining, 900 \times .

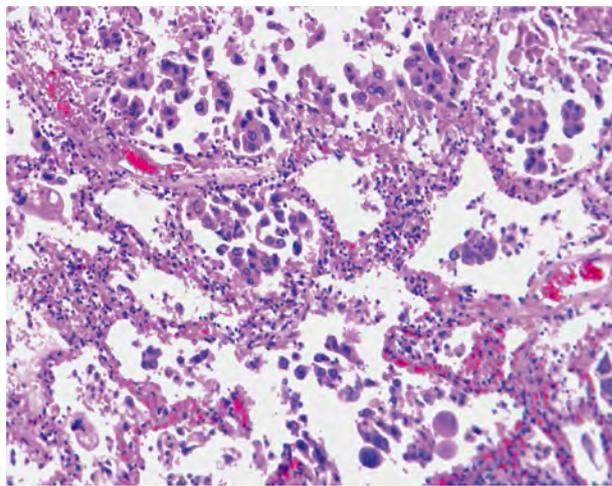
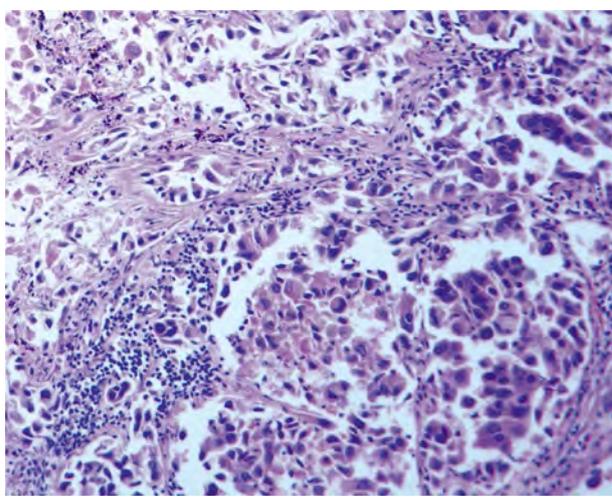


Рис. 2. Микроскопическая картина опухолевой ткани, образующей железистые структуры с полиморфными атипичными клетками и патологическими митозами, с опухолевыми эмболами в сосудах, встречаются клетки по типу перстневидных. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 900$.

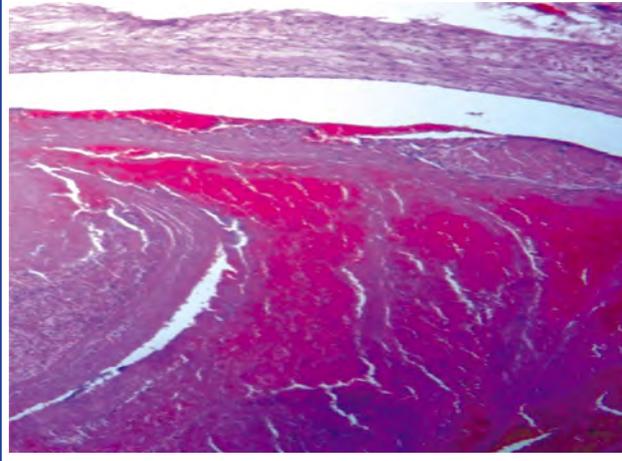
Fig. 2. Microscopic image of tumor tissue forming glandular structures with polymorphic atypical cells and pathological mitoses, with vessel tumor emboli, cricoid-like cells are presented. Hematoxylin and eosin staining, 900 \times .



матическими клетками с округлыми и овальными базально расположенными ядрами, цитоплазма которых хорошо выражена. Отмечается выраженный полиморфизм клеток с большим числом патологических митозов (рис. 1, 2). В просвете сегментарных и мелких ветвей легочной артерии – свертки крови, тромбы в диаметре от 0,2 до 0,7 см, длиной до 3,0 см, выдавливающиеся в виде «червячков» (рис. 3).

Определяются морфологические признаки метастазирования аденокарциномы во внутренние органы: в печени выявляются серой окраски узлы, расположенные друг от друга на расстоянии 7–8 см, в диаметре от 0,7 до 1,5 см; в селезенке определяется несколько узлов, имеющих серую окраску, в диаметре от 0,5 до 0,7 см; в хвосте поджелудочной железы имеется участок серого цвета с нарушением дольчатости, размерами 1,5 \times 2,0 см, без четких границ с признаками прорастания в парапанкреатическую клетчатку. Лимфатические узлы без изменений. При гистологическом исследовании определяются опухолевые клетки

Рис. 3. Микроскопическая картина обтурирующего тромба: просвет сосуда обтурирован массами, состоящими из переплетающихся балок фибрина и эритроцитов, большая часть которых гемолизирована. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$.
Fig. 3. Microscopic image of the obstructive thrombus: the vessel lumen is obturated by masses consisting of intertwining fibrin strands and erythrocytes, most of them are hemolyzed. Hematoxylin and eosin staining, $400\times$.



округло-овальной формы средних или крупных размеров с гиперхромными округлыми или овальными ядрами, заполняющими всю клетку или смещенными к одному из ее полюсов, и преимущественно гомогенной цитоплазмой, образующие железистые структуры (рис. 4, 5).

Иммуногистохимический анализ в опухолевой ткани в легких, печени, селезенке, поджелудочной железе: цитокератин 7 (+), цитокератин 8 (+), тиреоид-транскрипционный фактор-1 (+).

Выявляются признаки двустороннего гидроторакса: в плевральных полостях справа 300,0 мл, слева 340,0 мл прозрачной бесцветной жидкости. В легких выявляются периваскулярные кровоизлияния, внутриальвеолярный и стромальный отек. При исследовании сердца определяются признаки гипертонической болезни: миокард на разрезах серо-коричневый, с серо-белесоватыми прожилками. Толщина миокарда правого желудочка сердца 0,4 см, левого – 1,8 см. При гистологическом исследовании определяются неравномерно гипертрофированные кардиомиоциты, стенки сосудов утолщены за счет среднего слоя, умеренно выраженный периваскулярный склероз, имеются участки разрастания соединительной ткани.

Таким образом, на основании результатов секционного исследования выставлен патологоанатомический диагноз. Основное заболевание: периферический рак правого легкого (аденокарцинома low grade) с лимфоваскулярной инвазией, с множественными метастазами по всем полям легких, метастазами в печень, селезенку, поджелудочную железу. T4N0M1. Осложнения основного заболевания: отек легких, паранеопластический гиперкоагуляционный синдром – тромбоз ветвей легочной артерии, двусторонний гидроторакс (справа 300,0 мл, слева 340,0 мл). Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь – гипертрофия миокарда левого желудочка (толщина левого желудочка 1,8 см, масса сердца 400,0 г), диффузный сетчатый кардиосклероз.

Заключение

Патоморфологический и иммуногистохимический анализ позволил выявить периферический РЛ с генерализованными метастазами и обосновать его танатогенез. Патогенез периферического РЛ отличается от центрального в связи с особенностями гистогенеза, поскольку в периферических участках легкого чаще встречается дисплазия, где выявляется большое разнообразие клеток, являющихся источником роста опухоли. Это могут быть цилиндрические, базальные, пререснитчатые, бокаловидные клетки, клетки Клара,

Рис. 4. Среди атрофированных печеночных балок определяются комплексы опухолевых клеток с формированием железистых структур и участками кровоизлияний. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 900$.
Fig. 4. Among the atrophied hepatic cord, complexes of tumor cells with the formation of glandular structures and the areas of hemorrhage are presented. Hematoxylin and eosin staining, $900\times$.

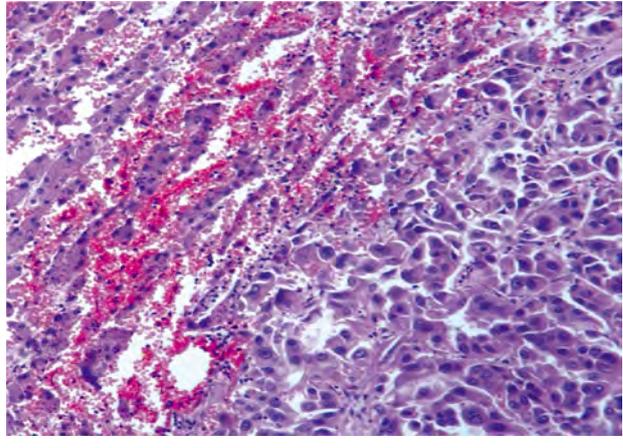
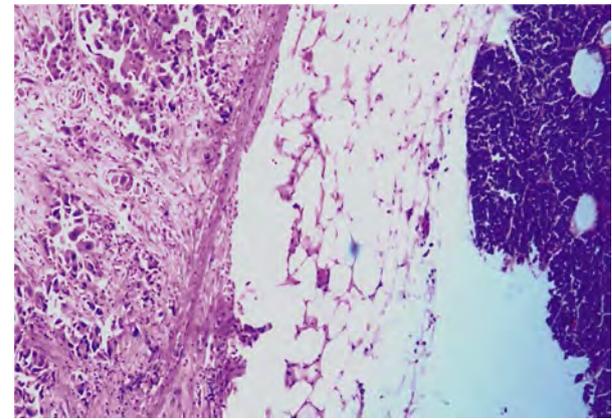


Рис. 5. Микроскопическая картина опухолевой ткани, представленной полиморфными клетками, с патологическими митозами и участками фибрирования в строме опухоли. Опухолевые клетки встраиваются в поджелудочную железу, с образованием железистых структур. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$.
Fig. 5. Microscopic image of tumor tissue, presented by the polymorphic cells, with pathologic mitoses and areas of fibrosis in the tumor stroma. Tumor cells integrate into the pancreas, forming the glandular structures. Hematoxylin and eosin staining, $400\times$.



пневмоциты II и, очевидно, эндокринные клетки. Помимо этого на периферии преобладающими клетками являются клетки с железистой дифференцировкой. Поэтому в периферических участках легкого возникают практически те же гистологические виды неоплазии легкого, что и в крупных бронхах, но с преобладанием железистых типов опухолей. В бронхолах и альвеолах, как правило, выявляются клетки Клара и пневмоциты II, которые не встречаются в крупных бронхах и имеют высокую митотическую активность на протяжении жизни человека. Такие клетки определяются в диспластических участках эпителия и могут являться источником для РЛ, они встречаются только в периферических участках легкого [8].

Чаще всего при росте опухоли появляется лимфогенное метастазирование во внутригрудные лимфатические узлы, что идет по путям лимфооттока через внутрилегочные узлы, верхние и нижние средостенные узлы. Существующие закономерность и последовательность лимфооттока определяют этапы лимфогенного метастазирования. Хотя в некоторых случаях (ранее перенесенные воспалительные заболевания) последовательность метастазирования нарушается: метастазы поражают лимфатические узлы следующего порядка,

минуя первоначальные группы узлов («скачущий» вариант метастазирования), либо метастазы выявляются в нижних средостенных узлах при локализации опухоли в верхних долях (ретроградное метастазирование). Затем образуются и гематогенные метастазы, возникающие от врастания атипичных клеток в соседние ткани, проникая в них через просветы в кровеносных или лимфатических сосудах.

Представленный клинический случай имеет особый интерес для практикующих врачей вследствие того, что при аденокарциноме легкого отсутствовали характерные метастазы в лимфатические узлы. Произошло гематогенное метастазирование с развитием генерализованных метастазов во внутренние органы. Можно предположить, что данное не-

типичное метастазирование возникло вследствие агрессивного течения процесса, поскольку аденокарциномы легкого отличаются высокой гетерогенностью как в отношении гистологического строения, так и на молекулярном уровне. Не исключается и морфологическая особенность аденокарциномы, отличающаяся от других злокачественных опухолей [9]. В связи с этим описанные изменения при аденокарциноме необходимы при определении прогноза и понимания течения опухолевого процесса.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Усачев В.С., Смоленев Е.И., Рагулин Ю.А. Морфологическая и молекулярно-генетическая диагностика рака легкого: методики и проблемы. *Исследования и практика в медицине*. 2020;7(3):51-62 [Usachev VS, Smolenov EI, Ragulin YuA. Morphological and molecular genetic diagnosis of lung cancer: methods and problems. *Research and Practical Medicine Journal*. 2020;7(3):51-62 (in Russian)]. DOI:10.17709/2409-2231-2020-7-3-5
2. Bombí JA, Martínez A, Ramírez J, et al. Ultrastructural and molecular heterogeneity in non-small cell lung carcinomas: study of 110 cases and review of the literature. *Ultrastruct Pathol*. 2002;26(4):211-8.
3. Fisseler-Eckhoff A. Prognostic factors in histopathology of lung cancer. *Front Radiat Ther Oncol*. 2010;42:1-14. DOI:10.1159/000262457
4. Gomes M, Teixeira AL, Coelho A, et al. The role of inflammation in lung cancer. *Adv Exp Med Biol*. 2014;816:1-23. DOI:10.1007/978-3-0348-0837-8_1
5. Königshoff M. Lung cancer in pulmonary fibrosis: tales of epithelial cell plasticity. *Respiration*. 2011;81(5):353-8. DOI:10.1159/000326299
6. Tufman AI, Huber RM. Biological markers in lung cancer: a clinician's perspective. *Cancer Biomark*. 2010;6(3-4):123-35. DOI:10.3233/CBM-2009-0124
7. Dabbs DJ. *Diagnostic Immunohistochemistry*. Philadelphia, Elsevier, 2006.
8. Wood SL, Pernemalm M, Crosbie PA, Whetton AD. The role of the tumor-microenvironment in lung cancer-metastasis and its relationship to potential therapeutic targets. *Cancer Treat Rev*. 2014;40(4):558-66. DOI:10.1016/j.ctrv.2013.10.001
9. Воробьева О.В., Ласточкин А.В. Клинико-морфологический случай аденокарциномы слюнной железы с развитием генерализованных метастазов. *Вопросы онкологии*. 2020;66(4):425-8 [Vorobeva OV, Lastochkin AV. Clinical and morphological case of salivary gland adenocarcinoma with the development of generalized metastases. *Voprosy onkologii*. 2020;66(4):425-8 (in Russian)].



Статья поступила в редакцию / The article received: 24.02.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 08.10.2021

OMNIDOCTOR.RU

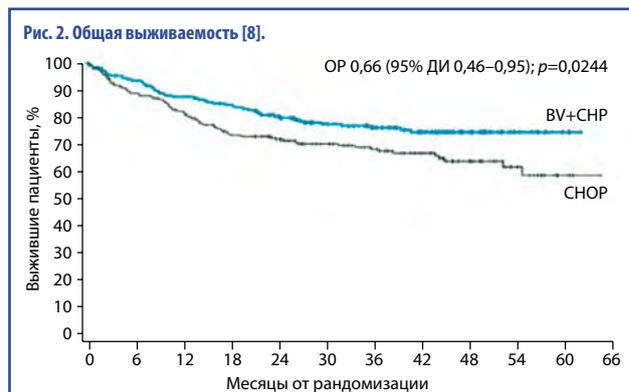
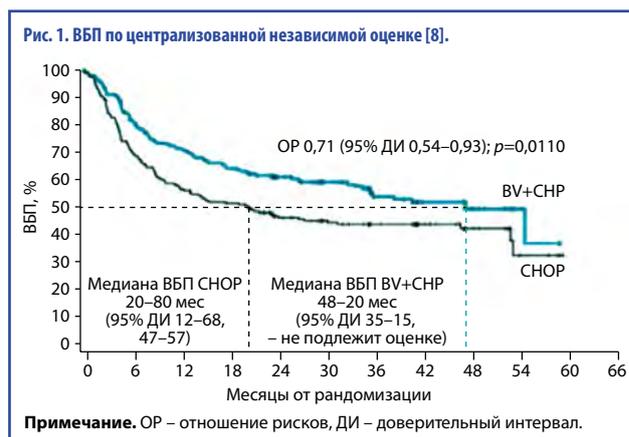
Минздрав России одобрил препарат Адцетрис® (брентуксимаб ведотин) для применения у ранее не получавших лечение взрослых пациентов с CD30-позитивными периферическими Т-клеточными лимфомами

Министерство здравоохранения Российской Федерации 18 мая 2021 г. одобрило применение препарата брентуксимаб ведотин – BV (Адцетрис®) в 1-й линии терапии взрослых пациентов с CD30-позитивными периферическими Т-клеточными лимфомами (ПТКЛ) в комбинации с режимом СНР (циклофосфамид, доксорубин, преднизолон). Одобрение основано на результатах исследования III фазы ECHELON-2, которые подтверждают статистически значимое увеличение выживаемости без прогрессирования (ВБП) при применении препарата Адцетрис® в комбинации с режимом СНР в сравнении со стандартной терапией.

ПТКЛ – это группа редких агрессивных лимфопролиферативных заболеваний, составляющая приблизительно 10–15% случаев неходжкинских лимфом в мире. Нодальные Т-клеточные лимфомы являются основной подгруппой ПТКЛ, в которую входят системная анапластическая крупноклеточная лимфома (сАККЛ), ПТКЛ неспецифицированная и ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома [1]. Средний возраст пациентов с установленным диагнозом ПТКЛ варьирует от 30 до 65 лет в зависимости от типа лимфомы, при этом для большинства пациентов характерен неблагоприятный прогноз в рамках ранее доступных терапевтических опций. Для наиболее агрессивных подтипов ПТКЛ показатель 5-летней общей выживаемости (ОВ) составляет от 7 до 49% [2, 3]. Неудача в 1-й линии терапии преимущественно приводит к быстротечному неблагоприятному исходу с медианой ОВ менее 6 мес, что подчеркивает важность достижения положительных результатов в 1-й линии терапии [4].

Все подтипы ПТКЛ в той или иной степени характеризует экспрессия антигена CD30, что дало основание исследователям изучить эффективность препарата BV в данной группе лимфом [5–7].

В исследование III фазы ECHELON-2 по оценке эффективности и безопасности комбинации препарата BV и режима СНР по сравнению с режимом стандартной терапии СНОР (циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон) были включены 452 взрослых пациента с сАККЛ, ПТКЛ неспецифицированной, ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомой и другими редкими подтипами CD30+ ПТКЛ. По результатам исследования медиана ВБП при применении схемы BV+СНР более чем в 2 раза превысила аналогичный показатель при использовании стандартной терапии СНОР (48,2 мес по сравнению с 20,8 мес); рис. 1. Снижение риска рецидива/прогрессии или смерти в группе пациентов, получавших BV+СНР, составило 29% ($p=0,00110$) по сравнению с группой СНОР. Также исследование продемонстрировало статистически значимое улучшение ОВ – снижение риска смерти на 34% в группе BV+СНР по сравнению с группой СНОР (рис. 2) [8].



Профиль безопасности комбинации препарата BV с режимом СНР в исследовании ECHELON-2 был сопоставим с таковым режима СНОР и соответствовал установленному профилю безопасности препарата BV при его применении совместно с химиотерапией (табл. 1) [8].

BV (Адцетрис®) стал первым таргетным препаратом, который зарегистрирован для применения в 1-й линии терапии ПТКЛ в комбинации с химиотерапией.

О препарате BV (Адцетрис®)

BV (Адцетрис®) представляет собой инновационный CD30-направленный таргетный конъюгат моноклонального антитела и противоопухолевого агента монометилауристина Е. Конъюгат связывается с CD30-антигеном на поверхности опухолевой клетки и, проникая внутрь, вызывает ее гибель. BV выпускается в лекарственной форме лиофилизат для приготовления концентрата для раствора для внутривенных инфузий.

Препарат впервые зарегистрирован в РФ в 2016 г. для лечения пациентов с рецидивирующей/рефрактерной CD30-позитивной классической лимфомой Ходжкина (кЛХ) после

Таблица 1. Нежелательные явления [8]				
	BV+CHP (n=223)		CHOP (n=226)	
НЯ, n (%)				
Все НЯ	221 (99)		221 (98)	
НЯ 3-й степени и более	147 (66)		146 (65)	
Серьезные НЯ	87 (39)		87 (38)	
Прекращение лечения в связи с НЯ	14 (6)		15 (7)	
Смерть от НЯ	7 (3)		9 (4)	
Основные НЯ, n (%)				
Наиболее частые НЯ	Любой степени	НЯ 3-й степени и более	Любой степени	НЯ 3-й степени и более
Тошнота	103 (46)	5 (2)	87 (38)	4 (2)
Периферическая сенсорная нейропатия	100 (45)	8 (4)	92 (41)	6 (3)
Нейтропения	85 (38)	77 (35)	85 (38)	76 (34)
Диарея	85 (38)	13 (6)	46 (20)	2 (1)
Запор	64 (29)	2 (1)	67 (30)	3 (1)
Алопеция	58 (26)	0	56 (25)	3 (1)
Лихорадка	58 (26)	4 (2)	42 (19)	0
Рвота	57 (26)	2 (1)	39 (17)	4 (2)
Утомляемость	54 (24)	2 (1)	46 (20)	4 (2)
Анемия	46 (21)	30 (13)	36 (16)	23 (10)

Примечание. НЯ – нежелательные явления.

аутологичной трансплантации стволовых клеток и больных с рецидивирующей/рефрактерной сАККЛ. С декабря 2016 г. препарат дополнительно зарегистрирован для лечения пациентов с CD30+ кЛХ при повышенном риске рецидива или прогрессирования заболевания после аутологичной трансплантации стволовых клеток. В июне 2019 г. зарегистрированы еще два показания: лечение ранее не получав-

ших терапию пациентов с CD30+ кЛХ IV стадии в сочетании с доксорубицином, винбластином и дакарбазином (AVD) и лечение пациентов с CD30+ Т-клеточной лимфомой кожи после минимум одной линии предшествующей системной терапии. В мае 2021 г. Адцетрис® получил в России новое показание – 1-я линия терапии CD30+ ПТКЛ у взрослых пациентов¹.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Клинические рекомендации. Нодальные Т-клеточные лимфомы. ID:KP138/1. 2020 г. Одобрено Научно-практическим советом Минздрава РФ [Klinicheskie rekomendatsii. Nodal'nye T-kletochnye limfomy. ID:KR138/1. 2020 g. Odobreno Nauchno-prakticheskim sovetom Minzdrava RF (in Russian)].
2. Vose J, Armitage J, Weisenburger D. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology and clinical outcomes. *J Clin Oncol.* 2008;26:4124-30.
3. Bellei M, Foss FM, Shustov AR, et al. The outcome of peripheral T-cell lymphoma patients failing fi-line therapy: a report from the prospective, International T-Cell Project. *Haematologica.* 2018;103:1191-7.
4. Mak V, Hamm J, Chhanabhai M, et al. Survival of patients with peripheral T-cell lymphoma after relapse or progression: spectrum of disease and rare long-term survivors. *Clin Oncol.* 2013;31(16):1970-6.
5. Weisenburger DD, Savage KJ, Harris NL, et al. Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified report of 340 cases from the International Peripheral T-cell Lymphoma Project. *Blood.* 2011;117:3402-8.
6. Bossard C, Dobay MP, Parrens M, et al. Immunohistochemistry as a valuable tool to assess CD30 expression in peripheral T-cell lymphomas: high correlation with mRNA levels. *Blood.* 2014;124:2983-6.
7. Federico M, Bellei M, Marcheselli L, et al. Peripheral T cell lymphoma, not otherwise specified (PTCL-NOS). A new prognostic model developed by the International T cell Project Network. *Br J Haematol.* 2018;181:760-9.
8. Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, et al. ECHELON-2 Study Group. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2019;393(10168):229-40.



C-APROM/RU/ADCE/0215. Август 2021.
Информация только для специалистов здравоохранения.

¹Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Адцетрис. Регистрационный номер: ЛП-003476.

Препарат Брукинза (занубрутиниб) официально одобрен в России для лечения пациентов с рецидивирующей или рефрактерной мантийноклеточной лимфомой

Это первое официальное одобрение препарата Брукинза в России. В рамках стратегического соглашения, заключенного с BeiGene в 2020 г., компания «Нанолек» получила эксклюзивные права на дистрибьюцию, продвижение, фармаконадзор, а также вторичную упаковку и выпускающий контроль на препарат Брукинза в России и странах Евразийского экономического союза.

Кембридж, Массачусетс, Пекин и Москва, 20 октября 2021 г. BeiGene (NASDAQ: BGNE; HKEX: 06160) – глобальная научная биотехнологическая компания, в основном специализирующаяся на разработке инновационных лекарств, и «Нанолек» – биофармацевтическая компания, специализирующаяся на производстве импортозамещающих и инновационных препаратов в России, объявили, что препарат Брукинза (занубрутиниб) получил официальное одобрение Минздрава России для лечения взрослых пациентов с мантийноклеточной лимфомой (МКЛ), которые ранее проходили предшествующую терапию. Компании «Нанолек» и BeiGene подписали эксклюзивное дистрибьюторское соглашение, по которому компания «Нанолек» будет выводить препарат Брукинза на рынок России. Препарат официально одобрен для лечения МКЛ в 10 странах, включая США, Китай, Канаду, Австралию и др.

– Регистрация препарата Брукинза (занубрутиниб), ингибитора тирозинкиназы Брутона (ТКБ) нового поколения, который продемонстрировал более высокую клиническую эффективность при одновременном снижении частоты некоторых побочных эффектов при МКЛ, предоставит врачам и пациентам еще один способ лечения. Мы рассчитываем, что Брукинза способна улучшить прогноз для больных МКЛ в России, и мы получим более безопасный метод лечения, – прокомментировала Ирина Поддубная, академик Российской академии наук, профессор, заведующая кафедрой онкологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России.

– Это одобрение повышает потенциал препарата Брукинза как лучшего в своем классе ингибитора ТКБ для лечения гематологических злокачественных опухолей, и мы рады сделать его доступным для пациентов с МКЛ в России. Мы работаем над улучшением результатов лечения больных раком во всем мире и в этом году получили 12 одобрений от контролирующих органов для препарата Брукинза в США, Канаде, Латинской Америке, а также в Азиатско-Тихоокеанском регионе и странах Европы, Ближнего Востока и Африки, – заявила Джейн Хуанг, доктор медицины, руководитель медицинского направления гематологии BeiGene.

– Мы надеемся на долгосрочное сотрудничество с компанией «Нанолек», чтобы предоставить пациентам с МКЛ в России новый, так необходимый им вариант лечения. Одобрение препарата для лечения пациентов с МКЛ в России – еще один шаг на пути непрерывного расширения присутствия

препарата Брукинза по всему миру, в Европе и за ее пределами, везде, где мы предлагаем новым рынкам свой опыт, – прокомментировал Виталий Соколинский, старший директор BeiGene по вопросам развития нового рынка в России. – Мы гордимся этим значительным достижением, которое изменит судьбы многих пациентов, и надеемся внести свой вклад в растущее глобальное присутствие препарата Брукинза за счет тесного сотрудничества с BeiGene. Вместе мы стремимся предоставлять инновационные методы лечения для людей, страдающих онкологическими заболеваниями в России, – добавил Владимир Христенко, президент компании «Нанолек».

Разрешение на продажу в России препарата Брукинза, предназначенного для лечения МКЛ, основано на результатах двух несравнительных клинических исследований. В обоих исследованиях по оценке независимого наблюдательного комитета в соответствии с классификацией Лугано от 2014 г. Брукинза достигла 83,7% частоты общего ответа, определяемого как совокупная частота полных ответов и частичных ответов.

Из 118 пациентов с МКЛ, которые прошли по крайней мере одну предшествующую терапию и затем получали лечение препаратом Брукинза, серьезные побочные эффекты, наиболее частыми из которых были пневмония (11%) и кровотечение (5%), возникли у 36 (31%) больных. Из-за возникающих побочных эффектов (самым распространенным из них оказалась пневмония – 3,4%) прекратили лечение 8 (7%) пациентов, а у 1 (0,8%) больного возник побочный эффект, приведший к снижению дозы.

Рекомендуемая доза препарата Брукинза составляет 160 мг 2 раза в день или 320 мг 1 раз в день, принимаемые внутрь вне зависимости от приема пищи. Доза может быть скорректирована с учетом побочных эффектов и уменьшена для пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью и некоторыми лекарственными взаимодействиями.

О мантийноклеточной лимфоме

МКЛ – редкая форма неходжкинской лимфомы, составляющая около 5% всех ее случаев [1]. Она развивается на внешнем крае лимфатического узла, который называется областью мантии [1]. МКЛ чаще встречается у мужчин, чем у женщин [1]. Обычно ее диагностируют у людей в возрасте от 60 лет [1]. Прогноз МКЛ неблагоприятный, средняя выживаемость составляет от 3 до 4 лет, и МКЛ часто диагностируют в уже развернутой стадии заболевания [2]. В России ежегодно диагностируется более 1 тыс. новых случаев МКЛ [3].

О препарате Брукинза

Брукинза – низкомолекулярный ингибитор ТКБ, разработанный учеными компании BeiGene, он используется в клинических программах по всему миру как монотерапия или в комбинации с другими препаратами для лечения злокачественных опухолей из В-лимфоцитов. Поскольку новая ТКБ синтезируется непрерывно, препарат Брукинза специаль-

но разработан для обеспечения полного и устойчивого ингибирования белка ТКБ за счет повышения биологической усвояемости, периода полувыведения и селективности. Фармакокинетика этого ингибитора отличается от других одобренных ингибиторов ТКБ, и Брукинза ингибирует пролиферацию злокачественных В-клеток в ряде тканей, имеющих отношение к заболеванию.

Препарат Брукинза одобрен при следующих медицинских показаниях в указанных странах для лечения:

- МКЛ у взрослых пациентов, которые ранее получали хотя бы одно предшествующее лечение (США, ноябрь 2019 г.)¹;
- МКЛ у взрослых пациентов, которые ранее получали хотя бы одно предшествующее лечение (Китай, июнь 2020 г.)²;
- хронического лимфолейкоза или мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы у взрослых пациентов, которые ранее получали хотя бы одно предшествующее лечение (Китай, июнь 2020 г.)²;
- рецидивирующей или рефрактерной МКЛ (ОАЭ, февраль 2021 г.);
- макроглобулинемии Вальденстрема (МВ) у взрослых пациентов (Канада, март 2021 г.);
- взрослых пациентов с МВ, которые ранее получали хотя бы одно предшествующее лечение (Китай, июнь 2021 г.)²;
- МКЛ у взрослых пациентов, которые ранее получали хотя бы одно предшествующее лечение (Канада, июль 2021 г.);
- МКЛ у взрослых пациентов, которые ранее получали хотя бы одно предшествующее лечение (Чили, июль 2021 г.);
- МКЛ у взрослых пациентов, которые ранее получали хотя бы одно – предшествующее лечение (Бразилия, август 2021 г.);
- взрослых пациентов с МВ (США, август 2021 г.);
- взрослых пациентов с лимфомой из клеток маргинальной зоны, которые получали хотя бы один курс лечения на основе В-лимфоцитарного антигена CD20 (США, сентябрь 2021 г.)¹;
- взрослых пациентов с МКЛ, которые ранее получали хотя бы одно предшествующее лечение (Сингапур, октябрь 2021 г.);
- пациентов с МКЛ, которые ранее получали хотя бы одно предшествующее лечение (Израиль, октябрь 2021 г.);
- взрослых пациентов с МВ, которые ранее получали хотя бы одно предшествующее лечение или в первую линию терапии для пациентов, неподходящих на иммунохимиотерапию (Австралия, октябрь 2021 г.);
- взрослых пациентов с МКЛ, которые ранее получали хотя бы одно предшествующее лечение (Австралия, октябрь 2021 г.);
- взрослых пациентов с МКЛ, которые ранее получали хотя бы одно предшествующее лечение (Россия, октябрь 2021 г.).

В настоящее время подано более 30 заявок на получение разрешения на продажу по различным показаниям в США, Китае, Европейском союзе и более чем в 20 других странах.

О BeiGene в онкологии

BeiGene стремится продвигать гематологическую, иммуноонкологическую и таргетную терапию, чтобы предоставлять эффективные и доступные лекарственные препараты пациентам по всему миру. В компании работают 2300 исследователей и разработчиков, которые проводят более 90 клинических испытаний с участием более 13 тыс. пациентов и здоровых добровольцев. Большое портфолио BeiGene – за-

слуга международной команды клинических разработок, поддерживающей исследования в более чем 40 странах. Сейчас на рынках представлены 3 лекарственных препарата, открытых и разработанных в лаборатории BeiGene: ингибитор ТКБ Брукинза в США, Китае, Канаде, Австралии и на других международных рынках; тислелизумаб – анти-FC-γ-рецептор, связывающий анти-PD-1-антитело, и памипариб – ингибитор PARP в Китае. BeiGene имеет высококачественную инновационную организацию в области науки и медицины и является лидером в Китае с большой коммерческой командой, ориентированной на онкологию. BeiGene также сотрудничает с инновационными компаниями, которые разделяют миссию компании по разработке методов лечения для удовлетворения глобальных потребностей в области здравоохранения. Компания коммерциализирует ряд онкологических препаратов в Китае по лицензии Amgen и Bristol Myers Squibb, а также планирует закрывать потребности в некоторых медицинских препаратах во всем мире; для этого BeiGene сотрудничает с такими компаниями, как Amgen, Bio-Thera, EUSA Pharma, Mirati Therapeutics, Seagen и Zymeworks. BeiGene также начала сотрудничество с Novartis, предоставив партнеру права на разработку, производство и коммерциализацию тислелизумаба в Северной Америке, Европе и Японии.

О компании BeiGene

BeiGene – глобальная научная биотехнологическая компания, специализирующаяся на создании инновационных и недорогих лекарственных препаратов для улучшения результатов лечения, доступных пациентам по всему миру. Имея обширный портфель из более чем 40 клинических кандидатов, компания ускоряет разработку портфеля новых терапевтических препаратов за счет собственных разработок и партнерства с другими компаниями. Цель BeiGene – облегчить доступ к лекарственным препаратам для 2 млрд человек к 2030 г. Глобальная команда BeiGene все время расширяется, сейчас в компании более 7 тыс. сотрудников на 5 континентах. Чтобы узнать больше о BeiGene, посетите www.beigene.com и подпишитесь на аккаунт компании в Twitter @BeiGeneGlobal.

О компании «Нанолек»

Российская биофармацевтическая компания, основанная в 2011 г. Владимиром Христенко и Михаилом Некрасовым. Специализируется на выпуске импортозамещающих и инновационных лекарственных препаратов как собственной разработки, так и созданных с привлечением международных партнеров. Один из лидеров по производству педиатрических вакцин в России. Всего в портфеле компании «Нанолек» 20 лекарственных препаратов, еще 35 находятся на различных стадиях подготовки к выпуску и выйдут на рынок в течение ближайших 5 лет. Завод компании в Кировской области, открытый в 2014 г., построен с прицелом на лучшие мировые практики и технологии. Производство не только имеет сертификат GMP, но и регулярно проходит аудиты качества крупных международных фармацевтических корпораций: на заводе компании «Нанолек» производятся лекарственные препараты совместно с такими компаниями, как Sanofi, Janssen, Merck, Aspen. Компания «Нанолек» поддерживает научные образовательные мероприятия при активном сотрудничестве с РООГ

¹Это показание одобрили при ускоренном утверждении на основе данных по частоте общего ответа. Дальнейшее одобрение этого показания может зависеть от проверки и описания клинической пользы в ходе подтверждающего исследования.

²Это показание одобрили условно. Его финальное одобрение может зависеть от результатов текущих рандомизированных контролируемых подтверждающих клинических исследований.

КОГДА БРУКИНЗА РАБОТАЕТ ВТК ОТКЛЮЧАЕТСЯ

***100%** круглосуточное ингибирование ТКБ поддерживалось в периферической крови при приеме по 160 мг дважды в день или 320 мг раз в день^{1,2}.

100%*

БРУКИНЗА (ЗАНУБРУТИНИБ) — ИНГИБИТОР ТИРОЗИНКИНАЗЫ БРУТОНА ДЕМОНСТРИРУЕТ ПОЛНОЕ И СТАБИЛЬНОЕ ИНГИБИРОВАНИЕ ЦЕЛЕВЫХ МИШЕНЕЙ^{1,2}

ПОКАЗАНИЕ К ПРИМЕНЕНИЮ¹

Брукинза (занубрутиниб) — ингибитор тирозинкиназы Брутона, предназначенный для лечения взрослых пациентов с мантийноклеточной лимфомой (МКЛ), которые ранее получали предшествующую терапию.

Брукинза (занубрутиниб). В одной капсуле содержится: занубрутиниб 80 мг. **Показания к применению:** Мантийноклеточная лимфома (МКЛ) у взрослых пациентов, которые ранее получали предшествующую терапию. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к занубрутинибу или вспомогательным веществам, входящим в состав препарата. Детский возраст до 18 лет. С осторожностью: беременность и период грудного вскармливания, пациенты с нарушением функции печени тяжелой степени тяжести, пациенты с нарушением функции почек тяжелой степени. **Применение у особых групп пациентов:** Пациенты пожилого возраста (> 65 лет). Не требуется коррекция дозы в зависимости от возраста. **Нарушение функции почек.** Коррекция дозы препарата Брукинза у пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (CLCr ≥ 30 мл/мин по Кокрофту-Голту) не требуется. Мониторинг возникновения нежелательных реакций на фоне приема препарата Брукинза у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (CLCr < 30 мл/мин по Кокрофту-Голту) или на диализе. **Нарушение функции печени.** Коррекция дозы препарата Брукинза рекомендуется проводить пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью. Безопасность препарата Брукинза у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью не оценивалась. Пациентам с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести не рекомендуется проводить коррекцию дозы. Рекомендуется мониторировать нежелательные реакции на фоне приема препарата Брукинза у пациентов с нарушением функции печени. **Особые указания.** **Геморрагические явления.** Серьезные геморрагические явления, включая фатальные, были отмечены у пациентов с онкогематологическими заболеваниями, получавших монотерапию препаратом Брукинза. Массивные кровотечения (кровотечения 3 степени тяжести или выше, включая внутричерепное и желудочно-кишечное кровотечение, гематурию и гемоторакс), были зарегистрированы у 2 % пациентов. Кровотечения любой степени, включая пурпуру и петехии, наблюдались у 50 % пациентов, с онкогематологическими заболеваниями. Совместное применение с антиагрегантами, антикоагулянтами или тромболитиками может повышать риск кровотечений. Необходимо, прекратить прием препарата Брукинза, при возникновении внутричерепного кровоизлияния любой степени. Следует рассмотреть соотношение пользы и риска временного прекращения приема препарата Брукинза в течение 3–7 дней до и после операции. **Инфекции.** Серьезные инфекции (бактериальные, вирусные или грибковые) и оппортунистические инфекции, включая явления с летальным исходом, были зарегистрированы у пациентов с онкогематологическими заболеваниями, получавших монотерапию препаратом Брукинза. Инфекции 3 степени тяжести и выше были зарегистрированы у 23 % пациентов. Наиболее распространенной инфекцией 3 степени тяжести и выше была пневмония. Зарегистрированы случаи инфекций, вызванных реактивацией вируса гепатита В. **Цитопения.** Согласно результатам лабораторных исследований, у пациентов с онкогематологическими заболеваниями, получавших монотерапию препаратом Брукинза, сообщалось о возникновении цитопении 3 или 4 степени тяжести, включая нейтропению (27 %), тромбоцитопению (10 %) и анемию (8 %). Следует осуществлять мониторинг параметров общего анализа крови. **Второе первичное злокачественное новообразование.** Случаи второго первичного злокачественного новообразования, включая случаи рака помимо рака кожи, возникли у 9 % пациентов, получавших монотерапию препаратом Брукинза. Наиболее частым вторым первичным злокачественным новообразованием был рак кожи (базальноклеточная карцинома и плоскоклеточный рак кожи), о котором сообщалось у 6 % пациентов. Следует проводить наблюдение за пациентами с целью выявления развития рака кожи. **Сердечные аритмии.** Фибрилляция предсердий и трепетание предсердий наблюдались у 2 % пациентов, получавших монотерапию препаратом Брукинза. Пациенты с кардиальными факторами риска, гипертонией и острыми инфекциями могут подвергаться повышенному риску. События 3 степени тяжести и выше были зарегистрированы у 0,6 % пациентов, получавших монотерапию препаратом Брукинза. Следует проводить наблюдение за пациентами для выявления симптомов мерцания/трепетания предсердий. **Условия отпуска.** Отпускают по рецепту. **Наименование и юридический адрес держателя (владельца) регистрационного удостоверения:** Бейджин Фармасьютикалс ГмбХ, Эшенграбен 27, 4051, Базель, Швейцария. **Производитель:** ООО Каталент СиТиЭС, 10245 Хикман Миллс Драйв, Канзас Сити, штат Миссури 64137, США. **Выпускающий контроль качества:** ООО «Нанолек», Россия, Кировская область, Оричевский муниципальный район, Левинское городское поселение, Биомедицинский комплекс НАНОЛЕК территория. **Препарат имеет противопоказания к применению, необходимо ознакомление с полной инструкцией по медицинскому применению или консультация специалиста.**

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Для получения дополнительной информации ознакомьтесь с полной инструкцией для медицинского применения лекарственного препарата.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Брукинза (занубрутиниб). Регистрационное удостоверение ЛП-007494 от 14.10.2021 г.
2. Там К., Тротман Дж., Олат С. и соавт. 1 фаза исследования селективного ингибитора ВТК занубрутиниба при В-клеточных злокачественных опухолях и оценка безопасности и эффективности при хроническом лимфолейкозе. Blood. 2019;134(11):851-859.

§ ВТК (англ.) — Bruton tyrosine kinase — тирозинкиназа Брутона (ТКБ)

ООО «НАНОЛЕК»
127055, Россия, Москва, Бутырский Вал, 68/70, стр. 1.
Тел.: +7 495 648-26-87, www.nanolek.ru РЕКЛАМА



БРУКИНЗА
занубрутиниб
капсулы



(Российское общество онкогематологов). Компания содействует разработке дальнейшей образовательной программы для врачей-гематологов по будущим показаниям хронического лимфолейкоза, макроглобулинемии Вальденстрема и лимфомы из клеток маргинальной зоны (www.nanolek.ru).

Заявления о перспективах

Настоящий пресс-релиз содержит прогнозные заявления, как это определяется Законом США о реформе судопроизводства по частным ценным бумагам 1995 г. и другими федеральными законами о ценных бумагах, в том числе заявления относительно планов развития и коммерциализации препарата Брукинза в России и на других рынках, о потенциальных коммерческих возможностях для этого препарата, планах для обеспечения доступности препарата Брукинза на российском рынке, его возможности стать лучшим в своем классе ингибитором ТКБ и об обеспечении улучшенной клинической пользы для пациентов, а также о планах, обязательствах, стремлениях и целях BeiGene под заголовками «О BeiGene в онкологии» и «О BeiGene». Фактические результаты могут существенно отличаться от тех, которые указаны в прогнозных заявлениях в результате различных существенных условий, включая способность BeiGene продемонстрировать эффективность и безопасность своего потенциального лекарственного препарата; итоги клинических исследований потенциального лекарственного препарата, по результатам которых дальнейшая разработка или

разрешение на продажу могут быть остановлены; действия контролирующих органов, которые могут повлиять на начало, сроки и ход клинических испытаний и на получение разрешения на продажу; способность BeiGene добиваться коммерческого успеха своих продаваемых лекарственных препаратов и потенциальных, если они будут одобрены; способность BeiGene получать и поддерживать защиту интеллектуальной собственности на свои лекарственные препараты и технологии; зависимость BeiGene от третьих лиц при разработке, производстве и предоставлении других услуг; ограниченный опыт BeiGene в получении разрешений контролирующих органов и коммерциализации фармацевтических продуктов, а также ее способность получать дополнительное финансирование для операций и завершать разработку и коммерциализацию своих потенциальных лекарственных препаратов, достигать и поддерживать прибыльность; влияние пандемии COVID-19 на клиническую разработку, регуляторные, коммерческие и другие операции BeiGene, а также те риски, которые более подробно обсуждаются в разделе «факторы риска» последнего ежеквартального отчета BeiGene по форме 10-Q, а также обсуждение потенциальных рисков, неопределенностей и других важных факторов в последующих документах BeiGene, поданных в Комиссию по ценным бумагам и биржам США. Вся информация в этом пресс-релизе актуальна на дату настоящего пресс-релиза, и BeiGene не берет на себя никаких обязательств по обновлению такой информации, если это не требуется по закону.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Исследовательский фонд лимфомы. Понимание мантийноклеточной лимфомы. Режим доступа: <https://lymphoma.org/wp-content/uploads/2018/10/MantleCellLymphomaFact-Sheet.pdf>. Ссылка активна на 21.10.2021 [Lymphoma Research Foundation. Understanding Mantle Cell Lymphoma. Available at: <https://lymphoma.org/wp-content/uploads/2018/10/MantleCellLymphomaFact-Sheet.pdf>. Accessed: 21.10.2021 (in Russian)].
2. Goldman L, Schafer AI. Goldman's Cecil Medicine. 24th Ed, 2012.
3. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2020. Режим доступа: https://glavonco.ru/cancer_register/%D0%9F%D0%BE%D0%BC%D0%BE%D1%89%D1%8C%202019.pdf. Ссылка активна на 21.10.2021 [Sostoianie onkologicheskoi pomoshchi naseleniiu Rossii v 2019 godu. Ed. AD Kaprina, VV Starinskogo, AO Shakhzadovoi. Moscow: Hertsen Moscow Oncology Research Institute, 2020. Available at: https://glavonco.ru/cancer_register/%D0%9F%D0%BE%D0%BC%D0%BE%D1%89%D1%8C%202019.pdf. Accessed: 21.10.2021 (in Russian)].



OMNIDOCTOR.RU

CONSILIUM MEDICUM

OmniDoctor.ru

КАЧЕСТВЕННЫЙ КОНТЕНТ
в свободном доступе
для специалистов во всех
областях клинической медицины

17

периодических изданий
для врачей и фармацевтов

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ СОВРЕМЕННАЯ ОНКОЛОГИЯ

ДЕРМАТОЛОГИЯ

БОЛЕЗНИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ



АВТОРЫ - ЛУЧШИЕ ОТЕЧЕСТВЕННЫЕ И ЗАРУБЕЖНЫЕ СПЕЦИАЛИСТЫ:
2600+ ведущих экспертов в различных областях медицины
151 академик и член-корреспондент РАН
2234 доктора медицинских наук

По состоянию на март 2020 г.

НЕВРОЛОГИЯ И РЕВМАТОЛОГИЯ

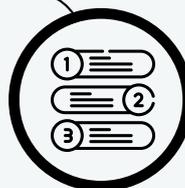
УЧАСТКОВЫЙ ПЕДИАТР

СПРАВОЧНИК ПРОВИЗОРА

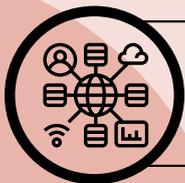
ГИНЕКОЛОГИЯ
ПЕРВОСТОЛЬНИК

СИСТЕМНЫЕ ГИПЕРТЕНЗИИ

ТИПЫ ПУБЛИКАЦИЙ:
систематические обзоры и метаанализы
оригинальные статьи и клинические случаи
обзоры конгрессов, симпозиумов и конференций
международные и национальные рекомендации
схемы, алгоритмы, инфографика



ЖЕНСКАЯ КОНСУЛЬТАЦИЯ



УДОБНЫЕ СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ ИНФОРМАЦИИ:
печатные издания, электронная библиотека,
видео- и аудиоконтент, вебинары, соцсети

УЧАСТКОВЫЙ ТЕРАПЕВТ

ПЕДИАТРИЯ
СПРАВОЧНИК ПОЛИКЛИНИЧЕСКОГО ВРАЧА

CONSILIUM MEDICUM



OmniDoctor

www.omnidocotr.ru

Портал для врачей, провизоров и фармацевтов



17 периодических изданий в электронном виде

Издаем научные журналы и газеты для врачей, провизоров и фармацевтов



Удобство получения информации

Печатные издания, электронная библиотека, видеоматериалы доступны на различных видах устройств



5000+ авторов

Лучшие отечественные и зарубежные специалисты, ведущие эксперты из различных областей медицины



Издаем журналы с 1999 года

Специалисты в области здравоохранения доверяют нам с 1999 года!



Мероприятия

Проводим собственные вебинары с ведущими экспертами из различных областей медицины, а также предлагаем тематические конференции и выставки партнеров.



17 периодических изданий для врачей и провизоров



Медiateка

Полезные материалы для врачей, провизоров и фармацевтов. Записи вебинаров и подкастов.



125252, Россия, Москва,
ул. Алабяна, д. 13, корп. 1
Телефон: +7 (495) 098-03-59
Сайт: omnidocotr.ru
E-mail: subscribe@omnidocotr.ru



ОПДИВО® + ЕРВОЙ®
(ниволумаб) (ипилимумаб)

ЧТОБЫ ЖИТЬ ДОЛЬШЕ

Единственная двойная иммунотерапия
*ОПДИВО® + ЕРВОЙ® является единственной доступной комбинацией двух иммуно-онкологических препаратов



Возможность продлить жизнь и не пропустить важные моменты

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению лекарственного препарата ОПДИВО® 1

ОПДИВО® РЕГ. НОМЕР: ЛП-№(00287)-(PF-RU) **ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ:** ОПДИВО® МНН. Ниволумаб (nivolumab).
ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА. Концентрат для приготовления раствора для инфузий. **СОСТАВ.** 1 флакон с концентратом для приготовления раствора для инфузий содержит активное вещество ниволумаб 47,0 мг или 107,0 мг. **МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ.** Ниволумаб является человеческим моноклональным антителом, которое блокирует взаимодействие между рецептором программируемой смерти (PD-1) и его лигандами (PD-L1 и PD-L2). **ПОКАЗАНИЯ:** в качестве монотерапии или в комбинации с ипилимумабом для неоперабельной или метастатической меланомы у взрослых пациентов, независимо от мутации в гене BRAF; в качестве адъювантной терапии пациентов с меланомой с поражением лимфатических узлов или с метастазами после хирургического лечения, независимо от мутации в гене BRAF; в качестве монотерапии местнораспространённого или метастатического немелкоклеточного рака лёгкого (НМРЛ) у взрослых после платиносодержащей химиотерапии; в комбинации с ипилимумабом и двумя циклами платиносодержащей химиотерапии для метастатического или рецидивирующего немелкоклеточного рака лёгкого (НМРЛ) у взрослых при отсутствии мутаций в генах EGFR или ALK, ранее не получавших лечения; в качестве монотерапии распространённого почечно-клеточного рака (ПКР) у взрослых с промежуточным или плохим прогнозом, ранее не получавших лечения; в качестве монотерапии метастатического мелкоклеточного рака лёгкого у взрослых с прогрессированием после химиотерапии на основе препаратов платины и минимум одной другой линии терапии; в качестве монотерапии рецидивирующей или рефрактерной классической лимфомы Ходжкина (КЛХ) у взрослых после предшествующей ауто-ТСК и терапии с использованием брентуксимаба ведетина или после 3-х и более линий системной терапии, включающей ауто-ТСК; в качестве монотерапии рецидивирующего или метастатического плоскоклеточного рака головы и шеи после платиносодержащей терапии; в качестве монотерапии местнораспространённого неоперабельного или метастатического уротелиального рака после платиносодержащей химиотерапии, а также с прогрессированием в течение 12 месяцев после неадъювантной или адъювантной платиносодержащей химиотерапии; в качестве монотерапии или в комбинации с ипилимумабом для гепатоцеллюлярного рака после предшествующей терапии ингибиторами тирозинкиназы (ИТК); в качестве монотерапии или в комбинации с ипилимумабом для метастатического колоректального рака с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-H) или дефицитом репарации ошибок репликации ДНК (dMMR) после терапии с использованием фторпиримидина, оксалиплатина и иринотекана у взрослых пациентов; в качестве монотерапии распространённого или рецидивирующего рака желудка или пищевода-желудочного перехода после 2-х и более линий системной терапии. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** гиперчувствительность к любому компоненту препарата; детский возраст до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности; беременность и период грудного вскармливания. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** тяжёлые аутоиммунные заболевания в активной стадии, при которых дальнейшая активация иммунной системы может представлять потенциальную угрозу жизни; нарушение функции печени тяжёлой степени; нарушение функции почек тяжёлой степени. **ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ.** Ввиду того, что антитела не подвергаются метаболизму при участии изоферментов цитохрома P450 и других изоферментов, ингибирование или индукция этих ферментов при совместном применении с другими лекарственными препаратами не оказывают влияние на фармакокинетику ниволумаба. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Препарат ОПДИВО® вводят в виде 60- или 30-минутной внутривенной инфузии. Лечение должно продолжаться до прогрессирования или развития непереносимой токсичности. В адъювантном режиме при терапии пациентов с меланомой лечение должно продолжаться до развития рецидива забора - левания или непереносимой токсичности, максимально до 1 года. Неоперабельная или метастатическая меланома: - в качестве монотерапии - ОПДИВО® - в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели; - в комбинации с ипилимумабом - ОПДИВО® в дозе 1 мг/кг с последующим в/в введением ипилимумаба в тот же день в дозе 3 мг/кг в виде 90-минутной внутривенной

инфузии каждые 3 недели, всего 4 введения, далее - монотерапия - ОПДИВО® в дозе 3 мг/кг или 240 мг первое введение через 3 недели после последнего совместного введения и далее каждые 2 недели или в дозе 480 мг через 6 недель после последнего совместного введения и далее каждые 4 недели. Адъювантная терапия пациентов с меланомой, рецидивирующей или рефрактерной классической лимфомы Ходжкина, рецидивирующей или метастатической плоскоклеточный рак головы и шеи, местнораспространённый неоперабельный или метастатический уротелиальный рак, рак желудка или пищевода-желудочного перехода: - ОПДИВО® - в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели. Немелкоклеточный рак лёгкого: - в качестве монотерапии препарат ОПДИВО® в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели, - в комбинации с ипилимумабом и платиносодержащей химиотерапией препарат ОПДИВО® в дозе 360 мг в виде 30-минутной внутривенной инфузии каждые 3 недели, ипилимумаб в дозе 1 мг/кг в виде 30-минутной внутривенной инфузии каждые 6 недель и платиносодержащая химиотерапия в каждой 3 недели. Первой должна проводиться инфузия препарата ОПДИВО®, далее проводится инфузия ипилимумаба с последующей инфузией химиотерапии в тот же день. После завершения двух циклов химиотерапии лечение продолжают препаратом ОПДИВО® в дозе 360 мг каждые 3 недели и ипилимумабом в дозе 1 мг/кг каждые 6 недель до прогрессирования заболевания, непереносимой токсичности или не более 24 месяцев у пациентов без прогрессирования заболевания. Распространённый почечно-клеточный рак: - в качестве монотерапии - препарат ОПДИВО® - в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели; - в комбинации с ипилимумабом - ОПДИВО® в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели с последующим введением ипилимумаба в тот же день в дозе 1 мг/кг в виде 30-минутной внутривенной инфузии каждые 3 недели, ипилимумаб в дозе 3 мг/кг в дозе 3 мг/кг или 240 мг - первое введение через 3 недели после последнего совместного введения, далее каждые 2 недели или в дозе 480 мг - первое введение через 6 недель после последнего совместного введения, далее каждые 4 недели. Метастатический мелкоклеточный рак лёгкого: - препарат ОПДИВО® - в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели. Гепатоцеллюлярный рак: - в качестве монотерапии - препарат ОПДИВО® в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели; - в комбинации с ипилимумабом - ОПДИВО® в дозе 3 мг/кг с последующим введением ипилимумаба в тот же день в дозе 3 мг/кг в виде 30-минутной внутривенной инфузии каждые 3 недели, всего 4 введения, далее - монотерапия - препарат ОПДИВО® в дозе 3 мг/кг или 240 мг - первое введение через 3 недели после последнего совместного введения, далее каждые 2 недели или в дозе 480 мг - первое введение через 6 недель после последнего совместного введения, далее каждые 4 недели. Метастатический колоректальный рак: - в качестве монотерапии - препарат ОПДИВО® - в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели; - в комбинации с ипилимумабом - препарат ОПДИВО® в дозе 3 мг/кг с последующим введением ипилимумаба в тот же день в дозе 3 мг/кг в виде 30-минутной внутривенной инфузии каждые 3 недели, всего 4 введения, далее - монотерапия - препарат ОПДИВО® в дозе 3 мг/кг или 240 мг - первое введение через 3 недели после последнего совместного введения, далее каждые 2 недели или в дозе 480 мг - первое введение через 6 недель после последнего совместного введения, далее каждые 4 недели. **ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ.** Чаще всего отмечались иммуно-опосредованные побочные реакции. Большинство таких побочных реакций, включая тяжёлые, купировались при помощи соответствующей терапии или путём отмены препарата. **ФОРМА ВЫПУСКА.** Концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл. По 4 мл или 10 мл во флакон прозрачного бесцветного стекла типа I, герметично закрытый брютрирезиновой пробкой и алюминиевым колпачком с защитной пластиковой крышечкой. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку. **СРОК ГОДНОСТИ.** 3 года. **ВЛАДЕЛЕЦ РУ.** Бристол-Майерс Сквибб Компани, США. **ИНФОРМАЦИЯ О НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЯХ СЛЕДУЕТ СООБЩАТЬ В КОМПАНИЮ БРИСТОЛ-МАЙЕРС СКВИББ по тел. +7 495 755-92-67, +7 800 555-00-23, факс +7 495 755-92-67, safety_russia@bms.com**

1. Инструкция по медицинскому применению препарата ОПДИВО® ЛП-№(00287)-(PF-RU)-220621.

* Регистрации на территории РФ - <http://grls.rosminzdrav.ru/>



ООО «Бристол-Майерс Сквибб»
105064 Россия, Москва, ул. Земляной Вал, 9
Тел. +7 495 755-92-67
www.b-ms.ru



На правах рекламы

Адцетрис® + СНР в сравнении с режимом СНОР в 1-й линии терапии взрослых пациентов с CD30+ ПТКЛ по результатам исследования ECHELON-2:¹

- Увеличивает медиану ВБП более чем в 2 раза
- Увеличивает ОВ, снижая риск смерти на 34%
- Увеличивает ответ на терапию не зависимо от уровня экспрессии CD30²



СНР – циклофосамид, доксорубин, преднизолон; СНОР – циклофосамид, доксорубин, винкристин, преднизолон; ВБП – выживаемость без прогрессирования; ОВ – общая выживаемость; ПТКЛ – периферическая Т-клеточная лимфома.

1. Horwitz S et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2019 Jan 19;393(10168):229-240.
2. Ranjana H, et al. Response to A+CHP by CD30 expression in the ECHELON-2 trial. *Journal of Clinical Oncology* 2019 37:15_suppl. 7533-7538.

Регистрационный номер: ЛП-003476. Дата регистрации: 26.02.2016. Дата переформления: 18.05.2021. Торговое наименование препарата: АДЦЕТРИС®, МНН: Brentuximab vedotin. Лекарственная форма и дозировка: лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузии, 50 мг. Фармакотерапевтическая группа: Противоопухолевое средство – антитела моноклональные. Показания к применению: Лечение ранее не получавших терапию пациентов с классической CD30+ лимфомой Ходжкина IV стадии в сочетании с доксорубином, винбластином и дакарбазином. Лечение пациентов с рецидивирующей/рефрактерной CD30+ лимфомой Ходжкина после аутологичной трансплантации стволовых клеток или после минимум двух линий предшествующей терапии, когда аутологичная трансплантация стволовых клеток или комбинированная химиотерапия не рассматриваются как вариант лечения. Лечение пациентов с CD30+ лимфомой Ходжкина при повышенном риске рецидива или прогрессирования заболевания* после аутологичной трансплантации стволовых клеток. Лечение ранее не получавших терапию пациентов с системной анапластической крупноклеточной лимфомой (сАККЛ) или другими CD30+ периферическими Т-клеточными лимфомами (ПТКЛ), включая ангиоиммунобластную Т-клеточную лимфому и периферическую Т-клеточную лимфому без дополнительных уточнений (ПТКЛ-БДУ), в комбинации с циклофосамидом, доксорубином и преднизолоном (СНР). Лечение пациентов с рецидивирующей/рефрактерной системной анапластической крупноклеточной лимфомой. Лечение пациентов с CD30+ Т-клеточной лимфомой кожи после минимум одной линии предшествующей системной терапии. *Факторами повышенного риска рецидива или прогрессирования заболевания являются: лимфома Ходжкина, резистентная к первой линии терапии; рецидив или прогрессирование лимфомы Ходжкина в течение 12 месяцев после окончания первой линии терапии; наличие экстраанодального поражения, включая распространение нодальных масс в жизненно важные органы, при рецидиве до аутологичной трансплантации гематологических стволовых клеток. Противопоказания: гиперчувствительность к любому из компонентов препарата; совместное применение брентуксимаба ведотина с блезомцидом вследствие возникновения легочной токсичности; беременность и период грудного вскармливания, детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не доказаны); почечная недостаточность тяжелой степени (при комбинированной терапии); печеночная недостаточность средней и тяжелой степени (при комбинированной терапии). С осторожностью: Печеночная недостаточность легкой степени (комбинированная терапия). Почечная недостаточность тяжелой степени и печеночная недостаточность (комбинированная терапия). Способ применения и дозы: Внутривенно, в виде инфузии. Препарат следует применять под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевых препаратов. Пациенты должны находиться под строгим наблюдением во время и после инфузии. Рекомендуемая доза для показаний «Ранее не леченная лимфома Ходжкина» в сочетании с химиотерапией (доксорубин, винбластин и дакарбазин) составляет 1,2 мг/кг; ее вводят в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут в первый и пятнадцатый день каждого 28-дневного цикла, всего 6 циклов. Рекомендуемая доза для показаний «Лимфома Ходжкина при повышенном риске рецидива или прогрессирования заболевания», «Рецидивирующая / рефрактерная лимфома Ходжкина», «Рецидивирующая / рефрактерная сАККЛ», «CD30+ Т-клеточная лимфома кожи» – 1,8 мг/кг в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут каждые 3 недели. Если масса тела пациента превышает 100 кг: при расчете дозы следует использовать значения массы 100 кг. Рекомендуемая начальная доза для повторного лечения пациентов с рецидивирующей / рефрактерной лимфомой Ходжкина, и рецидивирующей / рефрактерной сАККЛ с предыдущим ответом на терапию брентуксимабом ведотином составляет 1,8 мг/кг в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут каждые 3 недели. Лечение следует продолжать до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности. При достижении стабильного состояния или при положительной динамике заболевания пациенты с рецидивирующей / рефрактерной лимфомой Ходжкина и с рецидивирующей / рефрактерной сАККЛ должны пройти, как минимум, 8, но не более 16 циклов терапии, а пациенты с лимфомой Ходжкина при повышенном риске рецидива/прогрессирования заболевания или с CD30+ Т-клеточной лимфомой кожи — до 16 циклов терапии. «сАККЛ или другие CD30+ ПТКЛ, включая ангиоиммунобластную Т-клеточную лимфому и ПТКЛ-БДУ»: рекомендуемая доза в сочетании с химиотерапией (циклофосамид, доксорубин и преднизолон) составляет 1,8 мг/кг в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут каждые 3 недели продолжительностью 6-8 циклов. Подробное описание способа применения и коррекции доз при нежелательных явлениях; почечной и печеночной недостаточности содержится в инструкции по применению. Побочное действие: монотерапия — инфекция, инфекции верхних дыхательных путей, нейтропения, периферическая сенсорная и моторная нейропатия, кашель, одышка, тошнота, диарея, рвота, запор, боль в области живота, сыпь, зуд, артралгия, миалгия, утомляемость, лихорадка, инфузионные реакции, уменьшение массы тела (очень часто); комбинированная терапия — инфекция, инфекции верхних дыхательных путей, нейтропения, анемия, фебрильная нейтропения, снижение аппетита, периферическая сенсорная и моторная нейропатия, головкружение, кашель, одышка, тошнота, запор, рвота, диарея, боль в области живота, стоматит, повышение активности АЛТ, аллоpecia, сыпь, боль в костях, артралгия, боль в спине, миалгия, утомляемость, лихорадка, уменьшение массы тела, бессонница (очень часто); пневмония, кандидозный стоматит, сепсис/септический шок, простой герпес, тромбоцитопения, гипергликемия, повышение активности АЛТ/АСТ, зуд, инфузионные реакции, озноб(часто), головокружение, сыпь, одышка, тошнота, запор, рвота, диарея, боль в области живота, стоматит, повышение активности АЛТ, аллоpecia, сыпь, боль в костях, артралгия, боль в спине, миалгия, утомляемость, лихорадка, уменьшение массы тела, бессонница (очень часто); пневмония, кандидозный стоматит, сепсис/септический шок, простой герпес, тромбоцитопения, гипергликемия, повышение активности АЛТ/АСТ, зуд, инфузионные реакции, озноб(часто). Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Особые указания: прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия, панкреатит, легочная токсичность, тяжелые и оппортунистические инфекции, инфузионные реакции, синдром лизиса опухоли, периферическая нейропатия, гематологическая токсичность, фебрильная нейтропения, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, опосредованная со стороны ЖКТ гепатотоксичность, гипергликемия, почечная и печеночная недостаточность, подтипы CD30+ Т-клеточных лимфом кожи (помимо грибовидного микоза и первичной АККЛ кожи), содержание натрия в качестве вспомогательного вещества. Перед каждым введением дозы брентуксимаба ведотина должен проводиться клинический анализ крови. Условия отпуска: отпускают по рецепту. Претензии потребителей направлять по адресу: ООО «Такеда Фармасьютикалс», 119048 Москва, ул. Усачева, д. 2, стр. 1. Телефон: +7 (495) 933 55 11; факс: +7 (495) 502 16 25. Электронная почта: russia@takeda.com. Адрес в интернете: <http://www.takeda.com/ru>. Полная информация по препарату представлена в инструкции по медицинскому применению препарата. Настоящая сокращенная инструкция по применению представлена исключительно в информационных целях и не может служить в качестве исчерпывающего руководства при назначении и применении препарата.

Дата выпуска материала: июль 2021 | C-APROM/RU/ADCE/0217

ИНФОРМАЦИЯ ТОЛЬКО ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ



ООО «Такеда Фармасьютикалс»: ул. Усачева, 2, стр. 1, 119048, Москва, Россия
Тел.: (495) 933 5511, факс: (495) 502 1625
www.takeda.com.ru

РЕКЛАМА

Инструкция по медицинскому применению



АДЦЕТРИС®
брентуксимаб ведотин
ДАРИТ
Надежду