

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский алфавит

№ 10 / 2021

DIAGNOSTICS
& cancer therapyMEDICAL ALPHABET
Russian Professional Medical Journal

ДИАГНОСТИКА и онкотерапия (1)



- Лучевая диагностика (рентген, КТ, УЗИ, МРТ, ПЭТ и др.), контрастные средства
- Лучевая терапия, радиофармпрепараты
- Химиотерапия, современные противоопухолевые препараты

www.medalfavit.ruwww.med-alphabet.com

КОНТРОЛЬ ЗАБОЛЕВАНИЯ¹⁻⁵ СОХРАНЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ^{1,6,7}



НАВЕЛЬБИН Капсулы

винорелбин

С ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ

Контроль заболевания¹⁻⁵
Низкая кумулятивная токсичность¹⁻²
Качество жизни¹⁻⁷

Информация предназначена только для специалистов здравоохранения.

Торговое название: Навельбин. МНН: винорелбин. Показания: немелкоклеточный рак легкого; распространенный рак молочной железы. Способ применения: внутрь. Противопоказания: гиперчувствительность к компонентам препарата; ИАЧН <1500; ИЧТ <100000; снижение всасывания в ЖКТ; резекция желудка или двенадцатиперстной кишки; инфекционные заболевания; недостаточность функции печени; потребность в оксигенотерапии, беременность и лактация; возраст до 18 лет и др. Побочное действие, с осторожностью: см. инструкцию по применению. Дозировка: в соответствии с назначением врача. ПРИМЕНЯТЬ СТРОГО ПО НАЗНАЧЕНИЮ ВРАЧА! Перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией по применению. № РУ: ЛС-000704. Отпускается по рецепту.

1. Petrelli F et al. European J Clin Med Oncol. 2011; 3:32-41. 2. Aapro M & Finek J. Cancer Treat Rev. 2012; 38:120-6. 3. Bannouna J et al. Clin Lung Cancer. 2014; 15:258-65. 4. Freyer G et al. J Clin Oncol. 2003; 21:35-40. 5. Campone M et al. Breast J. 2013; 19:240-9. 6. Strada MR et al. Clin Breast Cancer. 2012; 12:309. 7. Jensen LH et al. Lung Cancer. 2008; 62:85-91.

За более подробной информацией о препарате обращайтесь по адресу: ООО «Пьер Фабр», 119435, Москва, Саввинская наб., 15.
Тел.: +7 495 789 9533, факс: +7 495 789 9534, www.pierre-fabre.com/ru-ru, e-mail: info.pfrussia@pierre-fabre.com



Pierre Fabre

Научный сайт журнала
www.med-alfavit.com

Медицинский портал
издательства
www.medalfavit.ru

Издательство медицинской
литературы

ООО «Альфамед»
+7 (495) 616-48-00
+7 (495) 116-17-70
medalfavit@mail.ru
Россия, 129515, Москва, а/я 94

Учредитель и главный редактор
издательства
Татьяна Владимировна Синица

Адрес редакции
Москва, ул. Академика
Королева, 13, стр. 1, оф. 720

Главный редактор журнала
Александр Сергеевич Ермолов,
д.м.н., проф., член-корр. РАН,
заслуженный деятель науки РФ

Руководитель проекта
«Диагностика и онкотерапия»
Николай Владимирович Кирихин,
medalfavit1@list.ru

Технический редактор
Александр Сергеевич Савельев

Руководитель отдела
продвижения, распространения
и выставочной деятельности
Борис Борисович Будович
medalfavit_pr@mail.ru

Журнал включен в перечень ВАК.
Публикуемые материалы могут
не отражать точку зрения редакции.
Исключительные (имущественные)
права с момента получения
материалов принадлежат редакции
журнала «Медицинский алфавит».
Любое воспроизведение материалов
и иллюстраций допускается
с письменного разрешения издателя
и указанием ссылки на журнал.
Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных
материалов. К публикации
принимаются статьи, подготовленные
в соответствии с правилами редакции.
За точность сведений
об авторах, правильности цитат
и библиографических данных
ответственность несут авторы.
В научной электронной библиотеке
eibgar.ru доступны полные тексты
статей. Каждой статье присвоен
идентификатор цифрового
объекта DOI.

Журнал зарегистрирован
Министерством РФ по делам
печати, теле-, радиовещания
и средств массовых коммуникаций.
Свидетельство о регистрации
средства массовой информации
ПИ № 77-11514 от 04.01.2002.

Подписка: через редакцию (podpiska.ma@mail.ru), на портале medalfavit.ru
и по почтовому каталогу,
«Почта России» и «Урал-Пресс».

Периодичность: 38 номеров в год.

Подписано в печать 05.04.2021.

Формат А4. Цена договорная.

© Медицинский алфавит, 2021

Содержание

- 8 Винорелбин в терапии немелкоклеточного рака легкого
Е. В. Артамонова
- 16 Комбинированная иммунотерапия колоректального рака у молодой пациентки с микросателлитной нестабильностью (клинический случай)
М. А. Лядова, Т. А. Нерсесова, М. Ю. Федянин
- 23 Новый способ диагностики внутрикистозного рака молочной железы
М. И. Арабачян, А. В. Борсуков
- 28 Прогностическая роль факторов системного воспаления в течении плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта
С. И. Кутукова, Н. П. Беляк, Ю. В. Иваськова
- 35 Клинический случай рака желудка у пациентки с наследственным BRCA-ассоциированным раком яичников
Р. Р. Фаисханова, Д. Д. Сакаева
- 39 Сравнительная оценка показателей миелограммы при первичном и рецидивном раке яичников
С. В. Чулкова, А. М. Кожоналиева, И. С. Стилиди, И. В. Поддубная, А. Д. Палладина, О. П. Колбацкая, К. И. Жордания, Н. А. Курпышина, И. И. Бокин, Е. В. Артамонова, А. В. Егорова, Н. М. Лепкова, Н. Н. Тулицын
- 47 Роль воспаления и провоспалительного цитокина IL-1 β в патогенезе и метастазировании рака легких (обзор)
Е. В. Артамонова, Л. В. Лактионова
- 53 Таргетная терапия распространенного немелкоклеточного рака легкого с транслокацией ALK: бригатиниб расширяет наши возможности и обеспечивает успех в борьбе с прогрессированием болезни
Е. В. Артамонова
- 60 Подписка

Журнал «Медицинский алфавит» включен в перечень научных рецензируемых изданий, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук по специальностям:

- 14.01.01. Акушерство и гинекология (медицинские науки);
14.01.04. Внутренние болезни (медицинские науки);
14.01.05. Кардиология (медицинские науки);
14.01.06. Психиатрия (медицинские науки);
14.01.10. Кожные и венерические болезни (медицинские науки);
14.01.11. Нервные болезни (медицинские науки);
14.01.12. Онкология (медицинские науки);
14.01.13. Лучевая диагностика, лучевая терапия (медицинские науки);
14.01.14. Стоматология (медицинские науки);
14.01.17. Хирургия (медицинские науки);
14.01.22. Ревматология (медицинские науки);
14.01.25. Пульмонология (медицинские науки);

- 14.01.28. Гастроэнтерология (медицинские науки);
14.02.01. Гигиена (медицинские науки);
14.02.02. Эпидемиология (медицинские науки);
14.03.09. Клиническая иммунология, аллергология (медицинские науки);
14.03.10. Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки).

В связи с продвижением контента журнала в международном научном сообществе и расширением его индексирования в наукометрических базах данных *Scopus*, *Research4Life*, *WorldCat*, *Crossref* и т.п., просим оформлять ссылки для цитирования строго по образцу.

Образец для цитирования: Артамонова Е. В. Современные режимы применения винорелбина при метастатическом раке молочной железы: роль и место пероральной лекарственной формы, метронормальная терапия, комбинации с анти-HER2-препаратами. *Медицинский алфавит*. 2020 (8): 6–11. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-8-6-11>

Journal's Website

www.med-alphabet.com

Publishing House's Website

www.medalfavit.ru

Founder and Editor-in-Chief

Tatiana Sinitska

Alfmed Publishing

+7 (495) 616-4800

+7 (495) 116-1770

medalfavit@mail.ru

Box 94, Moscow, 129515, Russia

Editorial Office

Office 720, Bldg. 1, 13
Academician Korolev Str.,
Moscow, Russia

Editor-in-Chief

Alexander Ermolov,
Corr. Member of RAS, Doctor
of Medical Sciences., Prof.

'Diagnostics and oncotherapy'

Project Manager

Nikolay Kiryukhin,
medalfavit1@list.ru

Technical Editor

Alexander Savelyev

Promotion and Distribution

Boris Budovich
medalfavit_pr@mail.ru

The *Medical Alphabet* is included into the list of scientific peer-reviewed periodicals recommended by the Higher Attestation Commission of the Ministry of Education and Science of Russia for publishing scientific results of dissertations for the degree of Candidate and Doctor of Sciences.

Authors' materials do not necessarily reflect the opinion of the Editorial Office.

All exclusive (property) rights on materials printed belong to the Editorial Office from the time of their receipt. Any reproduction of materials is allowed with a reference to the *Medical Alphabet* after a written permission of the publisher.

The Editorial Office is not responsible for the content of ads.

Only articles prepared in accordance with the Editorial Office's rules are accepted for publication. Authors are responsible for the accuracy of information, the correctness of citations and bibliographic data.

The full texts of our articles are available at elibrary.ru. DOI is assigned to each article.

Registered at the Federal Service for Supervision of Mass Media, Telecommunications, and Protection of Cultural Heritage. Registration ПИ № 77-11514 of 04.01.2002.

Frequency of publication: 38 issues per year.

Subscription: podpiska.ma@mail.ru
Free price.

Signed for press: April 05, 2021.

© 2021 Medical Alphabet

Contents

- 8 Vinorelbine in treatment of non-small cell lung cancer**
E. V. Artamonova
- 16 Combined immunotherapy of colorectal cancer in young patient with microsatellite instability (clinical case)**
M. A. Lyadova, T. A. Nersesova, M. Yu. Fedyanin
- 23 New method for diagnostics of intracystic breast cancer**
M. I. Arabachyan, A. V. Borsukov
- 28 Prognostic role of systemic inflammation in oral cavity squamous cell carcinoma**
S. I. Kutukova, N. P. Belyak, Y. V. Ivaskova
- 35 Clinical case of gastric cancer in patient with hereditary BRCA-associated ovarian cancer**
R. R. Faiskhanova, D. D. Sakaeva
- 39 Characteristics of hematopoiesis in primary and recurrent ovarian cancer**
S. V. Chulkova, A. M. Kozhonalieva, I. S. Stilidi, I. V. Poddubnaya, A. D. Palladina, O. P. Kolbatskaya, K. I. Zhordania, N. A. Kupryshina, I. I. Bokin, E. V. Artamonova, A. V. Egorova, N. M. Lepkova, N. N. Tupitsyn
- 47 Role of inflammation and pro-inflammatory cytokine IL-1β in pathogenesis and metastasis of lung cancer (review)**
E. V. Artamonova, L. V. Laktionova
- 53 Targeted therapy for advanced non-small cell lung cancer with ALK translocation: brigatinib expands our capabilities and ensures success in fight against disease progression**
E. V. Artamonova
- 60 Subscription**

The *Medical Alphabet* is included into the list of scientific peer-reviewed periodicals recommended by the Higher Attestation Commission of the Ministry of Education and Science of Russia for publishing scientific results of dissertations for the degree of Candidate and Doctor of Sciences in the following specialties:

- 14.01.01. Obstetrics and Gynecology (Medical Sciences);
- 14.01.04. Internal Diseases (Medical Sciences);
- 14.01.05. Cardiology (Medical Sciences);
- 14.01.06. Psychiatry (Medical Sciences);
- 14.01.10. Skin and Venereal Diseases (Medical Sciences);
- 14.01.11. Nervous Diseases (Medical Sciences);
- 14.01.12. Oncology (Medical Sciences);
- 14.01.13. X-Ray Diagnostics, Radiation Therapy (Medical Sciences);
- 14.01.14. Dentistry (Medical Sciences);
- 14.01.17. Surgery (Medical Sciences);
- 14.01.22. Rheumatology (Medical Sciences);
- 14.01.25. Pulmonology (Medical Sciences);
- 14.01.28. Gastroenterology (Medical Sciences);
- 14.02.01. Hygiene (Medical Sciences);
- 14.02.02. Epidemiology (Medical Sciences);
- 14.03.09. Clinical Immunology, Allergology (Medical Sciences);
- 14.03.10. Clinical Laboratory Diagnostics (Medical Sciences).

- 14.01.25. Pulmonology (Medical Sciences);
- 14.01.28. Gastroenterology (Medical Sciences);
- 14.02.01. Hygiene (Medical Sciences);
- 14.02.02. Epidemiology (Medical Sciences);
- 14.03.09. Clinical Immunology, Allergology (Medical Sciences);
- 14.03.10. Clinical Laboratory Diagnostics (Medical Sciences).

Due to promotion of the journal's content in the international scientific community and indexing it in scientific databases i.e., Scopus, Research4Life, WorldCat, Crossref, etc., we ask authors to provide links for citations according to the sample.

Citation sample: Artamonova E. V. Current regimens for use of vinorelbine in metastatic breast cancer: role and place of oral dosage form, metronome therapy, combinations with anti-HER2 drugs. *Medical alphabet*. 2020 (8): 6–11. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-8-6-11>

Главный редактор журнала

Ермолов Александр Сергеевич, д.м.н., проф., член-корр. РАН, заслуженный деятель науки РФ, ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» (Москва)

Редакционный совет журнала

Акимкин Василий Геннадьевич («Эпидемиология и гигиена»), д.м.н., проф., акад. РАН, директор ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора (Москва)

Артамонова Елена Владимировна («Диагностика и онкотерапия»), д.м.н., проф., НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ (Москва)

Бабаева Аида Руфатовна («Ревматология»), д.м.н., проф., кафедра факультетской терапии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (Волгоград)

Баалан Вера Ефимовна («Современная гинекология»), д.м.н., проф., вице-президент Российской ассоциации по менопаузе, ГБУЗ МО «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии» (Москва)

Барбараш Ольга Леонидовна («Коморбидные состояния»), д.м.н., проф., ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (Кемерово)

Берестень Наталья Федоровна («Современная функциональная диагностика»), д.м.н., проф., кафедра клинической физиологии и функциональной диагностики Академического образовательного центра фундаментальной и трансляционной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ (Москва)

Голубев Валерий Леонидович («Неврология и психиатрия»), д.м.н., проф., кафедра нервных болезней ФППОВ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ (Москва)

Евдокимов Евгений Александрович («Неотложная медицина»), д.м.н., проф., Заслуженный врач РФ, советник ректора, зав. кафедрой анестезиологии и неотложной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва)

Круглова Лариса Сергеевна («Дерматология»), д.м.н., проф., ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ (Москва)

Кузнецова Ирина Всеволодовна («Современная гинекология»), д.м.н., проф., советник директора ФГБУ Научный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова (Москва)

Кулаков Анатолий Алексеевич («Стоматология»), д.м.н., проф., акад. РАН, отделение клинической и экспериментальной имплантологии ФГБУ НМИЦ «ЦНИИ стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Минздрава РФ (Москва)

Минушкин Олег Николаевич («Практическая гастроэнтерология»), д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России (Москва)

Оганов Рафаэль Гегамович («Кардиология»), д.м.н., проф., акад. РАН, отдел профилактики коморбидных состояний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава РФ (Москва)

Орлова Наталья Васильевна («Современная поликлиника»), д.м.н., проф., кафедра поликлинической терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ (Москва)

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ (Москва)

Падюков Леонид Николаевич, проф. отделения ревматологии медицинского отдела Каролинского института (г. Стокгольм, Швеция)

Сандриков Валерий Александрович, акад. РАН, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского» (Москва)

Шербо Сергей Николаевич («Современная лаборатория»), д.м.н., проф., ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (Москва)

Редакционная коллегия серии «Диагностика и онкотерапия»

Главный редактор серии «Диагностика и онкотерапия»

Артамонова Елена Владимировна (Москва), д.м.н., зав. отделением химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина», член рабочей группы по разработке практических рекомендаций RUSSCO, член обществ RUSSCO, ASCO, ESMO, POOM, OCOPC

Заместители главного редактора серии «Диагностика и онкотерапия»

Тер-Ованесов Михаил Дмитриевич (Москва), д.м.н., проф., зав. кафедрой онкологии и гематологии ФГАОУ ВО «РUDN», проф. кафедры онкологии и гематологии ФГАОУ ВО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова», зам. гл. врача по онкологии ГБУЗ «ГБ № 40»

Орлова Рашида Вахидовна (Санкт-Петербург), д.м.н., проф., зав. кафедрой онкологии медицинского факультета ФГБОУ ВО «СПбГУ»

Научный редактор серии «Диагностика и онкотерапия»

Поликарпова Светлана Борисовна (Москва), д.м.н., проф. кафедры онкологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова»

Араблинский Андрей Владимирович (Москва), д.м.н., проф., врач высшей категории, зав. отделом лучевой диагностики МБУЗ «ГБ имени С.П. Боткина», проф. кафедры лучевой диагностики и терапии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова»

Борсуков Алексей Васильевич (г. Смоленск), д.м.н., проф., рук. ПНИЛ «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии» ГБОУ ВПО «Смоленская ГМА», зав. отделением диагностических и малоинвазивных вмешательств ОГБУЗ «Клиническая больница № 1»

Вишнякова Мария Валентиновна (Москва), д.м.н., рук. рентгенологического отдела, зав. кафедрой лучевой диагностики ГБУЗ МО «МОНИКИ имени М.Ф. Владимирского», гл. специалист по лучевой диагностике Минздрава Московской области

Владимирова Любовь Юрьевна (г. Ростов), д.м.н., проф., рук. отдела лекарственного лечения опухолей, зав. отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 1 ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт»

Гладков Олег Александрович (г. Челябинск), д.м.н., заслуженный врач России, директор онкологической клиники «Эвimed»

Долгушин Борис Иванович (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН, зам. директора НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Кормазановский Григорий Григорьевич (Москва), д.м.н., проф., зав. отделом лучевых методов диагностики и лечения ФГБУ «Институт хирургии имени А.В. Вишневского»

Карлова Наталия Александровна (Санкт-Петербург), д.м.н., заслуженный врач России, проф. науч.-клинического и образовательного центра «Лучевая диагностика и ядерная медицина» института высокотехнологичных технологий медицинского факультета ФГБОУ ВО «СПбГУ»

Колядина Ирина Владимировна (Москва), д.м.н., проф., в.н.с., проф. кафедры онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России

Королева Ирина Альбертовна (г. Самара), д.м.н., проф. кафедры клинической медицины последипломного образования ЧУ ООБ «Медицинский университет «РЕАВИЗ»

Кукош Марина Юрьевна (Москва), к.м.н., доцент кафедры онкологии и гематологии ФГАОУ ВО «РUDN»

Лактионов Константин Константинович (Москва), д.м.н., зав. отделением клинических биотехнологий ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Манзюк Людмила Валентиновна (Москва), д.м.н., проф., рук. отделения амбулаторной химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», член рабочей группы по разработке практических рекомендаций RUSSCO

Поляков Андрей Павлович (Москва), д.м.н., рук. отделения микрохирургии МНИОИ имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии», проф. кафедры пластической хирургии «РUDN», проф. кафедры челюстно-лицевой хирургии и стоматологии ИУВ ФГАОУ ВО «НМХЦ имени Н.И. Пирогова»

Рожкова Надежда Ивановна (Москва), д.м.н., проф., заслуженный деятель науки России, рук. Национального центра онкологии репродуктивных органов МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии», президент Российской ассоциации радиологов, президент Российской ассоциации маммологов, проф. кафедры клинической маммологии, лучевой диагностики и лучевой терапии факультета повышения квалификации медицинских работников ФГАОУ ВО «РUDN»

Семиглазова Татьяна Юрьевна (Санкт-Петербург), д.м.н., зав. научным отделом инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НИИ онкологии имени Н.Н. Петрова», проф. кафедры онкологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ имени И.И. Мечникова»

Синицын Валентин Евгеньевич (Москва), д.м.н., проф., рук. центра лучевой диагностики ФГУ «Лечебно-реабилитационный центр»

Соколов Виктор Викторович (Москва), д.м.н., проф. онкологии, заслуженный врач России, рук. эндоскопического отделения МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Ткачев Сергей Иванович (Москва), д.м.н., проф., рук. отдела радиационной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина», вице-президент РАТРО, член ESTRO, лауреат премии Правительства России

Тюляндина Александра Сергеевна (Москва), к.м.н., с.н.с. отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Тюрин Игорь Евгеньевич (Москва), д.м.н., проф., зав. кафедрой лучевой диагностики, лучевой терапии и медицинской физики ФГБОУ ДПО «РМАНПО», гл. специалист по лучевой диагностике Минздрава России

Черемисин Владимир Максимович (Санкт-Петербург), д.м.н., проф., президент Санкт-Петербургского радиологического общества, зав. отделом лучевой диагностики ГБУЗ «Городская Мариинская больница», рук. курса лучевой диагностики медицинского факультета ФГБОУ ВО «СПбГУ»

Editor-in-Chief

Ermolov A.S., MD, professor, Research Institute of Emergency Care n.a. N.V. Sklifosovsky (Moscow, Russia)

Editorial Board

Akimkin V.G. (*Epidemiology and Hygiene*), DM Sci, prof., RAS acad., Central Research Institute of Epidemiology (Moscow, Russia)

Artamonova E.V. (*Diagnostics and Oncotherapy*), DM Sci, prof., National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin (Moscow, Russia)

Babaeva A.R. (*Rheumatology*), DM Sci, prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)

Balan V.E. (*Modern Gynecology*), DM Sci, prof., Vice President of the Russian Menopause Association, Moscow Regional Research Institute for Obstetrics and Gynecology (Moscow, Russia)

Barbarash O.L. (*Comorbid Conditions*), DM Sci, prof., Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases (Kemerovo, Russia)

Beresten N.F. (*Modern Functional Diagnostics*), DM Sci, prof., Russian Medical Academy for Continuing Professional Education (Moscow, Russia)

Golubev V.L. (*Neurology and Psychiatry*), DM Sci, prof., First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov (Moscow, Russia)

Evdokimov E.A. (*Emergency Medicine*), DM Sci, prof., Russian Medical Academy for Continuing Professional Education (Moscow, Russia)

Kruglova L.S. (*Dermatology*), DM Sci, prof., Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia (Moscow, Russia)

Kuznetsova I.V. (*Modern Gynecology*), DM Sci, prof., Scientific Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology n.a. V. I. Kulakov (Moscow, Russia)

Kulakov A.A. (*Dentistry*), DM Sci, prof., RASci corr. member, Central Research Institute of Dental and Maxillofacial Surgery (Moscow, Russia)

Minushkin O.N. (*Practical Gastroenterology*), DM Sci, prof., Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia (Moscow, Russia)

Oganov R.G. (*Cardiology*), DM Sci, prof., RAS acad., National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine (Moscow, Russia)

Orlova N.V. (*Modern Polyclinic*), DM Sci, prof., Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov (Moscow, Russia)

Ostroumova O.D., DM Sci, prof., Russian Medical Academy for Continuing Professional Education (Moscow, Russia)

Padyukov L.N., prof., Karolinska Institute (Stockholm, Sweden)

Sandrikov V.A., RASci acad., Russian Scientific Centre for Surgery n.a. acad. B.V. Petrovsky (Moscow, Russia)

Scherbo S.N. (*Modern Laboratory*), DM Sci, prof., Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

Editorial Board of 'Diagnostics and oncotherapy' series

Editor-in-Chief

Artamonova E.V., DM Sci, Head of the Chemotherapy Dept of National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin, member of working group for development of practical recommendations RUSSCO, member of RUSSCO, ASCO, ESMO, ROOM, OSORS, Moscow, Russia

Deputy Editor-in-Chief

Ter-Ovanesov M.D., DM Sci, prof., head of Oncology and Hematology Dept at Peoples' Friendship University of Russia, deputy chief doctor in oncology at City Clinical Hospital No 40, Moscow, Russia

Deputy Editor-in-Chief

Orlova R.V., DM Sci, prof., head of Oncology Dept of Faculty of Medicine in Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

Scientific Editor

Polikarpova C.B., DM Sci, prof., head of Oncology Dept of First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov, Moscow, Russia

Abramsky A.V., DM Sci, prof., doctor of highest category, head of Radiation Diagnostics Dept of City Clinical Hospital n.a. S.P. Botkin, prof. at Dept of Radiation Diagnostics and Therapy of First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov, Moscow, Russia

Borsukov A.V., DM Sci, prof., head of Laboratory of Diagnostic Tests and Minimally Invasive Technologies of Smolensk State Medical Academy, Smolensk, Russia

Vishnyakova M.V., DM Sci, head of X-Ray Dept, head of Dept of Radiation Diagnostics in Moscow Regional Research Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirov, chief specialist in radiation diagnostics of the Ministry of Health of the Moscow Region, Moscow, Russia

Vladimirova L.Yu., DM Sci, prof., head of Drug Treatment of Tumors Dept, head of Anticancer Drug Therapy Dept No. 1 of Rostov Research Institute for Oncology, Rostov-on-Don, Russia

Gladkov O.A., DM Sci, honored doctor of Russia, director of Oncological Clinic 'Evimed', Chelyabinsk, Russia

Dolgushin B.I., DM Sci, prof., RAS corresponding member, deputy director of Research Institute of Clinical Oncology of National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin, Moscow, Russia

Karlova N.A., DM Sci, honored doctor of Russia, prof. at Scientific, Clinical and Educational Centre 'Radiation Diagnostics and Nuclear Medicine' at Institute of High Medical Technologies of Medical Faculty of Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

Karmazanovsky G.G., DM Sci, prof., head of Radiation Diagnostics and Treatment Dept of Institute of Surgery n.a. A.V. Vishnevsky, Moscow, Russia

Kolyadina I.V., DM Sci, prof., freelance researcher at Oncology and Palliative Medicine Dept of Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia

Kukosh M.Yu., PhD Med, associate prof. at Dept of Oncology and Hematology of Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Koroleva I.A., DM Sci, prof. at Dept of Clinical Medicine of Postgraduate Education of Samara Medical University 'REAVIZ', Samara, Russia

Laktionov K.K., DM Sci, head of Clinical Biotechnology Dept of National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin, Moscow, Russia

Manzyuk L.V., DM Sci, prof., head of Outpatient Chemotherapy Dept of National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin, member of working group on development of practical recommendations RUSSCO, Moscow, Russia

Polyakov A.P., DM Sci, head of Microsurgery Dept of Moscow Research Institute n.a. P.A. Herzen – a Branch of the National Medical Radiological Research Centre, prof. at Dept of Maxillofacial Surgery and Dentistry of National Medical and Surgical Centre n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

Rozhkova N.I., DM Sci, prof., honored scientist of Russia, head of National Centre for Oncology of Reproductive Organs of Moscow Research Institute n.a. P.A. Herzen – a Branch of the National Medical Radiological Research Centre, president of the Russian Association of Radiologists, president of the Russian Association of Mammologists, prof. at Dept of Clinical Mammology, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy of Faculty of Advanced Training of Medical Workers in Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Sinitsyn V.E., DM Sci, prof., head of Center of Radiation Diagnostics of the Treatment and Rehabilitation Centre, Moscow, Russia

Semiglazova T.Yu., DM Sci, head of Scientific Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation of Research Institute of Oncology n.a. N.N. Petrov, prof. at Oncology Dept of North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

Sokolov V.V., DM Sci, prof. of oncology, honored doctor of Russia, head of Endoscopy Dept of Moscow Research Institute n.a. P.A. Herzen – a Branch of the National Medical Radiological Research Centre, Moscow, Russia

Tkachyov S.I., DM Sci, prof., head of Dept of Radiation Oncology of National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin, vice-president of RATRO, member of ESTRO, laureate of the Russian Government Prize, Moscow, Russia

Tyulyandina A.S., PhD Med, chief scientific researcher at Dept of Clinical Pharmacology and Chemotherapy of National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin, Moscow, Russia

Tyurin I.E., DM Sci, prof., head of Radiation Diagnostics, Radiation Therapy and Medical Physics Dept of Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, chief specialist in radiation diagnostics of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Cheremisin V.M., DM Sci, prof., president of the St. Petersburg Radiological Society, head of Radiation Diagnostics Dept of City Mariinsky Hospital, head of Course of Radiation Diagnostics of Medical Faculty of Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

Дайте шанс на жизнь
большему числу пациентов
с ОПДИВО®

ОПДИВО® (ниволумаб)

Теперь **16**
показаний
для лечения следующих
видов опухолей:



РАК ЛЁГКОГО



МЕЛАНОМА



РАК ЖЕЛУДКА



УРОТЕЛИАЛЬНЫЙ
РАК



ЛИМФОМА
ХОДЖКИНА



ПОЧЕЧНО-
КЛЕТОЧНЫЙ РАК



КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ
РАК



РАК
ГОЛОВЫ И ШЕИ



ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНЫЙ
РАК

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению лекарственного препарата ОПДИВО® 1

ОПДИВО® РЕГ. НОМЕР: ЛП-004026. **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 иплизимумабом для неоперабельной или метастатической меланомы у взрослых пациентов, независимо от мутации в гене BRAF; в качестве адъювантной терапии пациентов с метастатическим поражением лимфатических узлов или с метастазами после хирургического лечения, независимо от мутации в гене BRAF; в качестве монотерапии метастатического или метастатического немелкоклеточного рака лёгкого (НМРЛ) у взрослых после платиносодержащей химиотерапии; в комбинации с иплизимумабом 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 после предшествующей систематической терапии; в комбинации с иплизимумабом для распространённого почечно-клеточного рака (ПКР) у взрослых с промежуточным или плохим прогнозом, ранее не получавших лечения; в качестве монотерапии метастатического немелкоклеточного 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 (ЛХ) у взрослых после предшествующей ауто-ТСК и терапии с использованием брентуксимаб ведиотина или после 3-х и более линий систематической терапии, включающей ауто-ТСК; в качестве монотерапии рецидивирующего или метастатического плоскоклеточного рака головы и шеи после платиносодержащей терапии; в качестве монотерапии метастатического неоперабельного или метастатического уротелиального рака после платиносодержащей терапии, а также с прогрессированием в течение 12 месяцев после неадекватной или адекватной платиносодержащей химиотерапии; в комбинации с иплизимумабом для гепатоцеллюлярного рака после предшествующей терапии ингибиторами тирозинкиназы (ИТК); в качестве монотерапии или в комбинации с иплизимумабом 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 систематической терапии. **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ:** гиперчувствительность к любому компоненту препарата; детский возраст до 18 лет; в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности; беременность и период грудного вскармливания. **СОСТОЯТЕЛЬНОСТЬ:** 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 антитело не подвергается метаболизму при участии изоферментов цитохрома P450 и других коферментов, 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 метастатическим лечением должно продолжаться до развития рецидива заболевания или непереносимой токсичности, максимально до 1 года. Неоперабельная или метастатическая меланнома: — в качестве монотерапии — ОПДИВО® — в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели; — в комбинации с иплизимумабом — ОПДИВО® в дозе 1 мг/кг с последующим в/в введением иплизимумаба 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 метастатической или рефрактерной классической лимфомой Ходжкина, рецидивирующей или метастатической плоскоклеточный рак головы и шеи, метастатический 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 иплизимумабом и платиносодержащей химиотерапией препарат ОПДИВО® в дозе 360 мг в виде 30-минутной внутривенной инфузии каждые 3 недели, иплизимумаб в дозе 1 мг/кг в виде 30-минутной внутривенной инфузии каждые 6 недель и платиносодержащая химиотерапия в дозе 3 недели. Первой должна проводиться инфузия препарата ОПДИВО®, далее проводится инфузия иплизимумаба 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 иплизимумабом 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 иплизимумабом — ОПДИВО® в дозе 3 мг/кг с последующим введением иплизимумаба в тот же день в дозе 1 мг/кг в виде 30-минутной внутривенной инфузии каждые 3 недели, 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 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 иплизимумабом — ОПДИВО® в дозе 1 мг/кг с последующим введением иплизимумаба 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 иплизимумабом — препарат ОПДИВО® в дозе 3 мг/кг с последующим введением иплизимумаба в тот же день в дозе 1 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 иммуноопосредованные 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 бупирезиновой пробкой и алюминиевым колпачком с защитной пластиковой крышкой. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку. **СРОК ГОДИШНОСТИ.** 3 года. **ВЛАДЕЛЕЦ РУ.** Бристол-Майерс Сквибб Компани, США. **ИНФОРМАЦИЮ О НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЯХ СЛЕДУЕТ СООБЩАТЬ В КОМПАНИЮ БРИСТОЛ-МАЙЕРС СКВИББ по тел.: +7 495 755-92-97, +7 800 555-00-23, факс +7 495 755-92-67, safety_russia@bms.com**

1. Инструкция по медицинскому применению препарата ОПДИВО® ЛП-004026 от 19.08.2020.

Винорелбин в терапии немелкоклеточного рака легкого

Е. В. Артамонова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва
ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени И. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Химиотерапия продолжает оставаться неотъемлемой частью системного лечения немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), а винорелбин доказал эффективность в адъювантной терапии в составе химиолучевых программ и в лечении метастатической формы заболевания. Пероральная форма препарата отличается значительно большим удобством применения и может использоваться не только в стандартных режимах дозирования (как в монотерапии, так и в комбинации с производными платины), но и в метрономной терапии, предусматривающей более частый прием винорелбина в меньших разовых дозах. Пероральный винорелбин доказал высокую эффективность и безопасность в различных популяциях пациентов, включая подгруппы пожилых и ослабленных больных, и может широко использоваться на различных этапах лечения НМРЛ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: немелкоклеточный рак легкого, химиотерапия, винорелбин.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Vinorelbine in treatment of non-small cell lung cancer

E. V. Artamonova

National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin, Moscow, Russia
Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

SUMMARY

Chemotherapy is important part of the systemic treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC). Vinorelbine has proven its effectiveness in adjuvant therapy, as part of chemoradiotherapy programs, and in the treatment of metastatic disease. The oral form of the drug is significantly more convenient to use and can be used not only in standard dosage regimens (both in monotherapy and in combination with platinum derivatives), but also in metronomic therapy, which provides for more frequent administration of vinorelbine in smaller single doses. Oral vinorelbine has been shown to be highly effective and safe in various patient populations, including subgroups of elderly and patients with ECOG2, and can be widely used in various stages of NSCLC treatment.

KEY WORDS: non-small cell lung cancer, chemotherapy, vinorelbine.

CONFLICT OF INTEREST. The author declares no conflict of interest.

Введение

Современные возможности системной терапии распространенного немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) включают три раздела: традиционные цитостатики (то есть химиотерапию как таковую), таргетные препараты и иммунотерапию (ингибиторы контрольных точек иммунитета). После оценки степени распространенности процесса выбор оптимальной лечебной тактики для каждого конкретного пациента осуществляется в результате персонализации и предусматривает определение гистологического подтипа НМРЛ, выявление драйверных мутаций и определение экспрессии PD-L1 [1, 2].

Несмотря на успехи двух стратегических направлений развития онкологической науки – таргетной и иммунотерапии, химиотерапия (ХТ) продолжает оставаться неотъемлемой частью системного лечения раннего и распространенного НМРЛ. Действительно, ингибиторы контрольных точек иммунитета продемонстрировали впечатляющие результаты при распространенном немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ) как в первой линии лечения, так и при прогрессировании после предшествующей химиотерапии. Однако только для относительно небольшой части пациентов иммунотерапия обеспечивает

долгосрочный выигрыш в выживаемости, в остальных случаях в различные сроки регистрируется прогрессирование болезни, при котором основой дальнейшего системного лечения является химиотерапия [3, 4, 5].

Второй инновационной лечебной стратегией является применение таргетных препаратов при НМРЛ с драйверными мутациями, однако в количественном отношении доля таких пациентов невелика: более половины (54%) случаев НМРЛ в РФ относятся к плоскоклеточному гистологическому варианту [6], тогда как драйверные мутации выявляются в группе аденокарцином. Кроме того, в процессе таргетной терапии развивается резистентность, которая приводит к прогрессированию болезни и переводу больных (при отсутствии других опций для персонализированного подхода) на традиционные цитостатики, что является особенно актуальным с учетом низкой эффективности ингибиторов контрольных точек иммунитета в этой популяции [7, 8]. Кроме того, комбинированная химиотерапия продолжает оставаться стандартным подходом при необходимости назначения адъювантного системного лечения, так как ведущиеся исследования по адъювантной иммунотерапии еще не закончены, а программы по таргетной терапии пациентов

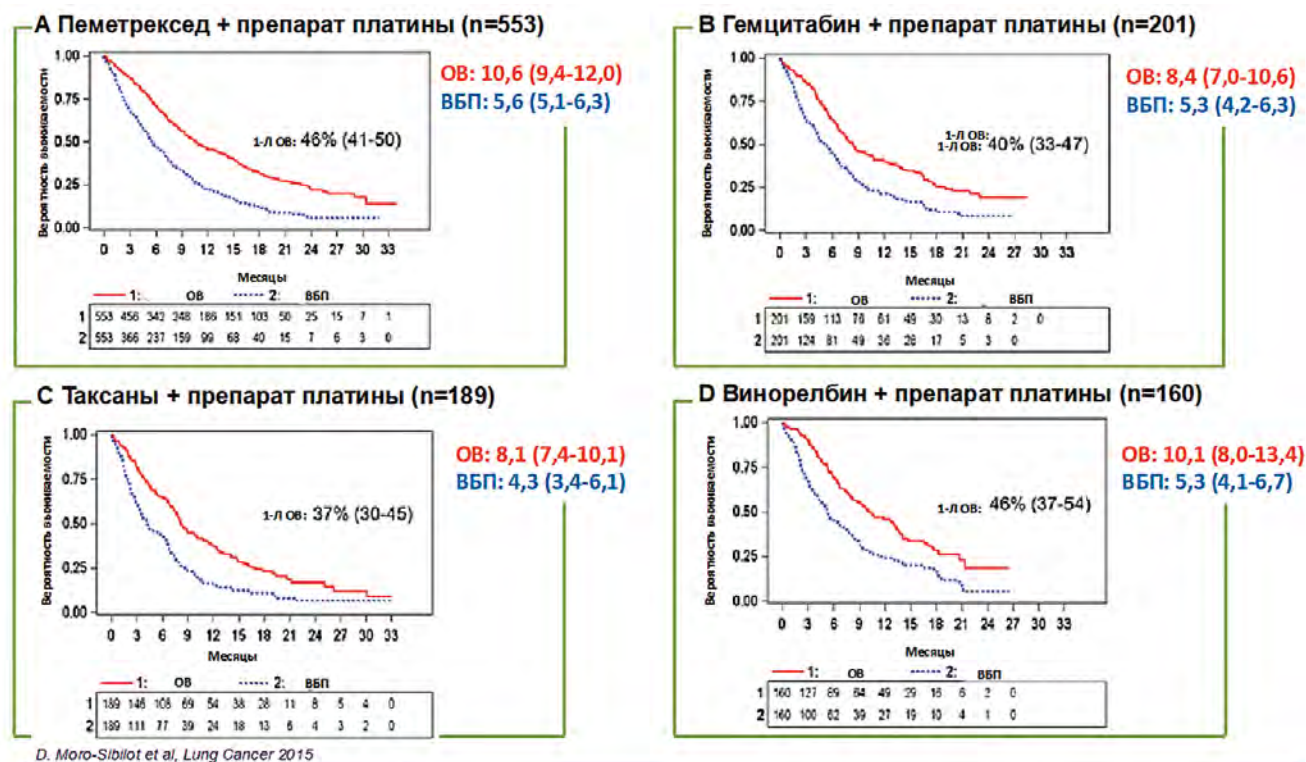


Рисунок 1. Выживаемость пациентов с неплюскоклеточным НМРЛ, получавших различные дуплеты с платиной.

с драйверными мутациями на данный момент не предоставили доказательств увеличения продолжительности жизни больных [9, 10, 11, 12].

Таким образом, стандартная химиотерапия, независимо от уровня экспрессии PD-L1, а также наличия или отсутствия драйверной мутации, является неотъемлемой частью последовательного лечения подавляющего большинства пациентов с распространенным НМРЛ и должна назначаться на том или ином этапе лечения болезни. Кроме того, ХТ продолжает оставаться стандартом адъювантной терапии НМРЛ.

Винорелбин в химиотерапии местнораспространенного / метастатического НМРЛ (мНМРЛ). Преимущества пероральной лекарственной формы препарата

Комбинированные платиносодержащие режимы химиотерапии мНМРЛ первой линии с винорелбином

Платиносодержащие дуплеты являются стандартом ХТ распространенного НМРЛ. Объединенный анализ базы данных SWOG (исследования S9806, S0003 и S9308, рукав «цисплатин + винорелбин») показал, что эффективность терапии на основе винорелбина или таксанов не зависит от гистологического подтипа: медианы ВБП при плоскоклеточном и неплюскоклеточном НМРЛ были одинаковыми и составили 4,5 и 4,3 года, медианы ОВ – 8,4 и 8,5 года соответственно [13]. Кроме того, комбинации с винорелбином оказались сопоставимы по показателям выживаемости с другими комбинированными режимами

с включением пеметрекседа, таксанов или гемцитабина. Так, в неинтервенционном проспективном наблюдательном исследовании FRAME [14] сравнили эффективность различных платиновых дуплетов (с винорелбином, гемцитабином, таксаном и пеметрекседом) в первой линии ХТ распространенного НМРЛ. При любом гистологическом подтипе медианы общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП) для комбинации с винорелбином ($n = 300$) составили 10,7 и 5,6 месяца соответственно; для комбинации с таксаном ($n = 295$) – 9,1 и 5,5 месяца соответственно, для комбинации с гемцитабином ($n = 360$) – 10,7 и 5,6 месяца соответственно. При неплюскоклеточном НМРЛ комбинация винорелбина с платиной не уступила по показателям выживаемости комбинации пеметрекседа с платиной: медианы ОВ составили 10,1 и 10,6 месяца соответственно, медианы ВБП – 5,3 и 5,6 месяца соответственно, *рисунок 1*.

Таким образом, комбинация платины с винорелбином может с успехом использоваться при любом гистологическом подтипе НМРЛ.

Очевидно, что пероральная лекарственная форма любого препарата имеет существенные преимущества, связанные с удобством применения, отсутствием необходимости обеспечения венозного доступа, уменьшением числа визитов в лечебное учреждение, возможностью вести обычный образ жизни и т.д. Возможность применения пероральной лекарственной формы винорелбина изучили в различных программах ХТ распространенного НМРЛ. В исследовании II фазы [15] 56 пациентов (популяция для оценки эффективности – 49) получали ХТ комбинацией цисплатина по 80 мг/м² день 1-й каждые 3 недели

Таблица 1
Сравнение комбинаций цисплатина с винорелбином (внутривенно и перорально) и доцетакселем при распространенном НМРЛ (РКИ III фазы GLOB 3)

GLOB 3	Винорелбин + цисплатин	Доцетаксел + цисплатин	P
Объективный ответ, %	27,4	27,2	0,97
КЗ, %	71,1	68,1	0,52
Медиана ОБ, мес	9,9	9,8	0,58
Медиана ВБП, мес	4,9	5,1	0,99
1-летняя ОБ, %	39,4	40,9	

с пероральным винорелбином в капсулах в стандартном дозовом режиме: день 1-й и 8-й каждые 3 недели, первые три приема по 60 мг/м² с оценкой переносимости и последующим решением вопроса об увеличении разовой дозы препарата до 80 мг/м². При отсутствии прогрессирования после четырех циклов лечения пациенты переходили на поддерживающую моно-ХТ пероральным винорелбином. Частота объективного ответа (ЧОО) составила 26,5%, контроль заболевания (КЗ) – 71,4%, медиана ВБП – 4,2 мес, медиана ОБ – 10 месяцев при одногодичной выживаемости 42,6%. Отмечена хорошая переносимость изученного режима: на этапе комбинированной ХТ нейтропения III–IV степени отмечена в 32,6%, на этапе поддержки – в 20,0%, фебрильная нейтропения – в 8,9 и 1,8% соответственно; анемия III–IV степени – в 7,3 и 0,0%, периферическая полинейропатия – в 1,8% (только III степени) и 0,0%, утомляемость – в 12,5 и 4,0% (только III степени) соответственно, случаев диареи III–IV степени не наблюдали.

Прямое сравнение комбинаций цисплатина с винорелбином или доцетакселем в первой линии терапии распространенного НМРЛ провели в рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) III фазы GLOB 3 [16]. Использовали две лекарственных формы винорелбина: в 1-й день каждого 3-недельного цикла – с цисплатином 80 мг/м² – винорелбин вводили внутривенно капельно в дозе 30 мг/м², на 8-й день

каждого цикла применяли пероральный винорелбин в дозе 80 мг/м² (первый цикл – винорелбин 25 мг/м² внутривенно в 1-й день плюс пероральный винорелбин 60 мг/м² на 8-й день с оценкой токсичности и решением вопроса о эскалации дозы, которая выполнена у 71% пациентов). В группе сравнения назначали цисплатин 75 мг/м² плюс доцетаксел 75 мг/м² каждые 3 недели, всего до шести циклов ХТ. Различий в частоте объективного ответа и контроля заболевания, а также в показателях выживаемости не отмечено (табл. 1) при более благоприятном профиле переносимости винорелбина. Так, в группах винорелбина и доцетаксела нейтропения III–IV степени зарегистрирована в 52,7 и 56,6% случаев соответственно, диарея – в 2,1 и 5,8%, алоpecia – в 35,3 и 58,1%, нейропатия – I–II степени – в 10,5 и 15,7% случаев соответственно.

Хорошо известно, что при неплоскоклеточном НМРЛ важной опцией лекарственного лечения является пеметрексед, который в этой подгруппе превосходит по эффективности гемцитабин. Соответственно сравнение винорелбина и пеметрекседа стало следующим важным этапом исследований пероральной лекарственной формы препарата.

В РКИ II фазы NAVoTRIAL01 [17, 18] пациенты с IIIB–IV стадией распространенного неплоскоклеточного НМРЛ ($n = 153$) были рандомизированы на первую линию терапии пеметрекседом с цисплатином или пероральным винорелбином с цисплатином в стандартных режимах дозирования:

- пеметрексед 500 мг/м² и цисплатин 75 мг/м² в 1-й день 3-недельного цикла (группа А; $n = 51$);
- пероральный винорелбин 80 мг/м² в 1-й и 8-й дни (первый цикл 60 мг/м²) и цисплатин 80 мг/м² в 1-й день 3-недельного цикла (группа В; $n = 102$, рандомизация – 2:1).

После четырех циклов комбинированной ХТ пациенты без прогрессирования переводились на поддерживающее лечение одним препаратом (или пеметрекседом, или пероральным винорелбином). ЧОО в группе А составила 31,4% (95% ДИ: 19,1–45,9), в группе В – 24,0% (95% ДИ: 16,0–33,6), контроль заболевания был одинаковым – 76,5% (95% ДИ: 62,5–87,2) и 75,0% (95% ДИ: 65,3–83,1). Различий в показателях выживаемости также не отмечено: медианы ВБП составили 4,3 месяца (95% ДИ: 3,8–5,6) и 4,2 месяца (95% ДИ: 3,6–4,7), медианы ОБ – 10,8 месяца (95% ДИ: 7,0–16,4) и 10,2 месяца (95% ДИ: 7,8–11,9) для групп А (с пеметрекседом) и В (с пероральным винорелбином) соответственно, рисунок 2.

Основным видом гематологической токсичности III–IV степени была нейтропения, которая встречалась у 18,3% пациентов в группе А и у 44,0% пациентов в группе В, однако частота фебрильной нейтропении



Рисунок 2. Рандомизированное исследование II фазы NAVoTRIAL01 по сравнению комбинаций перорального винорелбина с цисплатином и пеметрекседа с цисплатином в первой линии терапии распространенного неплоскоклеточного НМРЛ.

была одинаковой: по 2% в каждой группе. Авторы делают вывод о том, что комбинация перорального винорелбина и цисплатина имеет приемлемый профиль безопасности и по эффективности сопоставима с комбинацией пеметрекседа и цисплатина. Необходимо отметить, что в поддерживающей фазе пероральная лекарственная форма винорелбина позволила полностью исключить необходимость проведения инфузий, что может рассматриваться как важное преимущество винорелбина в капсулах.

Бесплатиновая комбинация винорелбина с гемцитабином в первой линии терапии рНМРЛ

Разработка бесплатиновых режимов комбинированной ХТ является актуальной задачей, так как помогает определить оптимальную лечебную тактику у пациентов, которые не могут получать производные платины. В РКИ III фазы провели сравнение двух дублетов на основе винорелбина: с карбоплатином (CBDCA-VC) или с гемцитабином (VG) у пациентов с III–IV стадией НМРЛ ($n = 316$) [19]. Использованы следующие режимы лечения: винорелбин 30 мг/м² день 1-й, 8-й плюс карбоплатин AUC 5 день 1-й (VC) или винорелбин 25 мг/м² плюс гемцитабин 1000 мг/м² день 1-й, 8-й каждые 3 недели. Комбинации оказались сравнимыми по ЧОО (20,8% в группе VC и 28,0% в группе VG; $p = 0,15$) и ВБП (медиана ВБП – 3,9 месяца в группе VC и 4,4 месяца в группе VG; $p = 0,18$). Продолжительность жизни оказалась достоверно выше для бесплатиновой комбинации: медиана ОВ была значительно больше в группе VG по сравнению с VC (11,5 и 8,6 месяца соответственно; $p = 0,01$), 1-летняя выживаемость составила 48,9 и 34,4% соответственно. Частота клинического ответа на лечение была также несколько выше для комбинации винорелбина с гемцитабином и составила 32,4 и 40,9% у 111 и 110 оцениваемых пациентов в VC и VG соответственно. Переносимость лечения также была лучше в группе VG по сравнению с VC.

Еще в одном РКИ III фазы [20] при изучении бесплатиновой комбинации использовали винорелбин в капсулах для сравнения следующих режимов ХТ: винорелбин 60 мг/м² перорально плюс гемцитабин 1000 мг/м² внутривенно день 1-й и 8-й (VG) или винорелбин 60 мг/м² перорально день 1-й и 8-й плюс карбоплатин AUC 5 внутривенно день 1-й (VC). Пациенты 75 лет и старше получали 75% доз цитостатиков. В исследование включено 444 пациента, медиана возраста – 65 лет, 58% были мужчины, 25% имели ECOG 2. Медиана ОВ составила 6,3 месяца для группы VG и 7,0 месяца для группы VC; $p = 0,802$. Комбинация винорелбина с карбоплатином была ассоциирована с более высокой частотой тошноты и рвоты III–IV степени (VG – 4%, VC – 12%; $p = 0,008$) и нейтропении IV степени (VG – 7%, VC – 19%; $p < 0,001$). Частота инфекций, а также показатели качества жизни HRQoL существенно не различались.

Эти данные позволяют сделать вывод о сопоставимой эффективности и лучшей переносимости комбинации винорелбина с гемцитабином, которая является важной альтернативой при необходимости назначения бесплатинового режима ХТ.

Вторая линия терапии

В РКИ II фазы сравнили эффективность и переносимость комбинаций паклитаксела и винорелбина в капсулах (оба с карбоплатином) у больных рНМРЛ, прогрессирующим после первой линии терапии с гемцитабином или доцетакселом [21]. 153 пациента были рандомизированы на две группы: первая получала паклитаксел 140 мг/м² плюс карбоплатин AUC 3 в 1-й и 15-й дни, вторая – винорелбин в капсулах 45 мг/м² внутрь плюс карбоплатин AUC 3 в 1-й и 15-й дни курса. Показатели выживаемости не различались: медианы ВДП составили 3,05 и 3,07 месяца ($p = 0,287$), медианы ОВ – 7,83 и 7,60 месяца ($p = 0,633$), одногодичная выживаемость – 34,4 и 34,6% для комбинации паклитаксела и винорелбина соответственно. ЧОО составила 18,6% (95% ДИ: 9,85–27,49%) и 7,7% (95% ДИ: 1,78–13,61%) соответственно ($p = 0,056$). Нейтропения III–IV степени чаще отмечалась в группе паклитаксела по сравнению с винорелбином (20,0% и 12,8%; $p = 0,277$), случаев фебрильной нейтропении не зарегистрировано, нейротоксичность была также более выраженной при применении паклитаксела по сравнению с винорелбином: 23,0% и 3,9% полинейропатии III–IV степени соответственно; $p = 0,001$.

Таким образом, пероральный винорелбин с карбоплатином во второй линии лечения не уступает по эффективности комбинации паклитаксела с карбоплатином и имеет более благоприятный профиль токсичности.

Винорелбин в монотерапии рНМРЛ, метронормные режимы дозирования препарата

Некоторые пациенты с рНМРЛ не могут получать комбинированную терапию (как правило, это связано либо с принадлежностью к старшей возрастной группе, либо с сопутствующей патологией). Вариантом выбора в этой ситуации является монотерапия неплатиновым препаратом. Одним из таких цитостатиков является винорелбин, который имеет несомненные преимущества из-за наличия пероральной лекарственной формы, а также различных режимов дозирования, включающих как стандартный еженедельный прием, так и разработанные в последнее время метронормные схемы.

В однорукавном исследовании Gridelli *et al.* [22] оценили эффективность монотерапии пероральным винорелбином у 56 пациентов пожилого возраста (от 70 до 82 лет, медиана 74 года) с рНМРЛ. Использовали стандартный режим назначения препарата: по 60 мг/м² в неделю в течение первых 3 недель, затем по 80 мг/м² в неделю до прогрессирования болезни. ЧОО составила 11% при контроле роста опухоли 55% (включая 44% длительных стабилизаций болезни), медиана ОВ – 8,2 мес. Нейтропения III и IV степени зарегистрирована у 20 и 30% больных, но случай фебрильной нейтропении был только один (1 из 56–2%).

Стандартная ХТ предусматривает назначение максимально переносимых доз цитостатиков в так называемом пульсирующем режиме, то есть с большими интервалами по времени, которые нужны для разрешения токсических реакций. Альтернативой такому подходу является

метрономная терапия, теория которой была разработана Kerbel с соавт. Согласно новой концепции малые дозы химиопрепаратов, применяемые с минимальными интервалами во времени, обладают не только цитостатическим, но и антиангиогенным действием [23, 24]. В результате такого метрономного дозирования цитостатики повреждают не только опухолевые клетки, но и сосудистый эндотелий, а также строму опухоли, в результате чего при минимальных токсических проявлениях реализуются цитостатический, антиангиогенный и иммуномодулирующий эффекты [23, 24, 25]. Эта стратегия может быть важной лечебной опцией у пациентов с распространенными злокачественными опухолями в ситуации, когда быстрое достижение объективного ответа не требуется. Очевидно, что наиболее удобными для метрономной терапии являются пероральные лекарственные формы препаратов, например винорелбин.

В ходе исследования I фазы была установлена рекомендуемая для метрономного режима доза перорального винорелбина по 50 мг по три раза в неделю [26, 27]. Метрономный винорелбин значительно снижал экспрессию проангиогенных факторов и ингибировал пролиферацию эндотелиальных клеток [28, 29], а также оказывал иммуномодулирующее воздействие, элиминируя иммуносупрессивные T-reg лимфоциты [30] и восстанавливая пролиферацию и функциональную активность Т-клеток-эффекторов [31].

В первую очередь малотоксичный метрономный режим назначения винорелбина в капсулах был оценен в популяции пожилых пациентов. В исследовании II фазы MOVE [32] было включено 43 пациента пожилого и старческого возраста (70 лет и старше, средний возраст 80 лет) с III–IV стадиями НМРЛ и преимущественно плоскоклеточной гистологией. Винорелбин в капсулах назначали метрономно – по 50 мг три раза в неделю. Достигнута высокая частота контроля роста опухоли – 58,1%, включая 18,6% объективных регрессий (в том числе была зарегистрирована одна полная регрессия опухоли), и 39,5% длительных стабилизаций (продолжительностью более 12 недель). Как и ожидалось, метрономный режим дозирования переносился хорошо, показатели качества жизни, оцененные по опросникам FACT-L v. 4, не снижались. Еще в одном исследовании 82 пациента старше 70 лет с ECOG 0–3 получали метрономные режимы винорелбина в капсулах (по 20–30 мг через день или 50 мг три раза в неделю) в первой линии терапии рНМРЛ (в анамнезе допускалась химиолучевая терапия) [33]. Медиана ОВ составила 27 недель (от 1,3 до 183,0 недель).

В однорукавном проспективном исследовании II фазы [34] 50 пожилых пациентов (70 лет и старше, из них 15% 80 лет и старше) с IV стадией НМРЛ, ECOG ≥ 2 и (или) обширным поражением головного мозга или костей получали пероральный метрономный винорелбин в фиксированной дозе 30 мг три раза в неделю до прогрессирования болезни. Общий уровень контроля заболевания составил 32 и 44% в первой и последующих линиях лечения соответственно. Медиана ОВ и ВВП составила 7,3 и 2,7 месяца соответственно.

Результаты реальной клинической практики по применению перорального метрономного винорелбина в различных линиях лечения НМРЛ у пациентов, которые не могли получать стандартную ХТ или ингибиторы тирозинкиназы, были проанализированы в ретроспективном исследовании Estevino с соавт. [35]. В анализ включены 293 пациента из 19 португальских онкологических центров, медиана возраста составила 76 лет (39–94); 71% были старше 70 лет, медиана числа сопутствующих заболеваний – 3, подавляющее большинство (61%) имели ECOG 2. В 42% случаев метрономный пероральный винорелбин назначался в качестве первой линии. Общая эффективность лечения во всех линиях составила 18% только частичных ответов, еще у 54% пациентов отмечена стабилизация процесса, в 28% наблюдений зарегистрировано прогрессирование. Таким образом, контроль заболевания был достигнут у 72% пациентов старшей возрастной группы с серьезной сопутствующей патологией. Медиана продолжительности лечения составила 4 месяца (1–40), основной причиной прекращения терапии (67%) было прогрессирование, нежелательные явления, приведшие к прекращению лечения, зарегистрированы только в 5% случаев. Любые НЯ III–IV степени были отмечены у 21% пациентов. Женский пол (ОР = 0,601; 95% ДИ: 0,434–0,832; $p = 0,002$) и ECOG 1 (ОР = 0,625; 95% ДИ: 0,443–0,881; $p = 0,007$) достоверно ассоциировались с более низким риском прекращения метрономного перорального винорелбина.

В целом эксперты считают, что метрономный режим дозирования перорального винорелбина является хорошей альтернативой внутривенному введению препарата как с точки зрения эффективности, так и переносимости лечения [36]. Новые перспективные направления исследований касаются применения перорального винорелбина в комбинации с иммунотерапией ингибиторами контрольных точек иммунитета [37].

Винорелбин в адъювантной терапии НМРЛ

Адъювантная химиотерапия (АХТ) после радикальной операции проводится начиная со стадии IB (при наличии факторов риска) НМРЛ и улучшает показатели как безрецидивной, так и общей выживаемости (БРВ и ОВ) [38–45]. Назначаются дуплеты на основе платины, важнейшими условиями эффективности остается соблюдение дозового режима и интервалов между циклами, которые зависят в том числе от токсичности выбранного режима. Одной из наиболее эффективных схем АХТ НМРЛ является комбинация винорелбина с цисплатином.

В международном многоцентровом РКИ III фазы ANITA [46] оценили эффективность четырех циклов АХТ комбинацией винорелбина по 30 мг/м² еженедельно 16 недель с цисплатином 100 мг/м² раз в 4 недели ($n = 407$) по сравнению с наблюдением ($n = 433$) при IB, II и IIIA стадиями НМРЛ. Допускалось проведение послеоперационной лучевой терапии по правилам каждого центра. При медиане наблюдения 76 (от 43 до 116) месяцев медиана ОВ в группе ХТ была достоверно больше и составила 65,7 месяца (95% ДИ: 47,9–88,5) по сравнению с 43,7 (35,7–52,3) месяца в группе наблюдения, 5-летняя и 7-летняя ОВ

в группе ХТ была выше на 8,6 и 8,4% соответственно, *таблица 2*. В целом проведение адъювантной ХТ комбинацией винорелбина с цисплатином достоверно снижало риск смерти по сравнению с контролем на 20% (ОР = 0,80; 95% ДИ: 0,66–0,96; $p = 0,017$). Нежелательные явления на АХТ включали нейтропению любой степени у 92% пациентов, фебрильную нейтропению у 9%; токсичность стала причиной смерти в семи случаях. Таким образом, АХТ комбинацией цисплатина и винорелбина достоверно увеличила ОВ и снизила риск смерти у радикально прооперированных больных НМРЛ.

Еще в одном исследовании JBR-10 [47] оценили эффективность комбинации цисплатина с винорелбином при I и II стадиях НМРЛ (T2NoMo, $n = 219$; II стадия, $n = 263$). Во всей популяции АХТ достоверно увеличивала БРВ (ОР = 0,73; 95% ДИ: 0,55–0,97; $p = 0,03$) и ОВ (ОР = 0,78; 95% ДИ: 0,69–0,97; $p = 0,04$). При подгрупповом анализе оказалось, что выигрыш от АХТ отмечался только во II стадии (ОР = 0,68; 95% ДИ: 0,50–0,92; $p = 0,01$), при IB-стадии различий в выживаемости не отмечено (ОР = 1,03; 95% ДИ: 0,70–1,529; $p = 0,87$).

В большом метаанализе LACE, объединившем пять РКИ (ALPI, BLT, IALT, JBR, ANITA), оценили роль различных комбинаций цисплатина в АХТ НМРЛ [48]. Комбинация винорелбина с цисплатином была признана наиболее эффективным из изученных в данных исследованиях режимом АХТ, абсолютный выигрыш в 5-летней ОВ при ее назначении зависел от распространенности заболевания и составил для I стадии 1,8%, для II стадии – 11,6% и для III стадии – 14,7%. Различия в ОВ росли с увеличением времени наблюдения: показатели 3-летней ОВ составили 57,5 и 64,1% для подгрупп наблюдения и адъювантной ХТ комбинацией винорелбина с цисплатином соответственно, 5-летней ОВ – 46,1 и 55,0% соответственно.

О преимуществах пероральной лекарственной формы винорелбина мы уже писали ранее. Эффективность перорального винорелбина изучена и в АХТ НМРЛ. Так, в однорукавное исследование II фазы [49] было включено 154 пациента со стадиями Ib, IIa, IIb и IIIa плоскоклеточного (60%) и неплоскоклеточного (40%) НМРЛ. Показатель 5-летней выживаемости составил 55%, нейтропении III–IV степени зарегистрирована в 16,8% циклов, однако случаев фебрильной нейтропении не отмечено. В другом исследовании [50] АХТ с пероральным винорелбином, проведенная 152 пациентам, обеспечила 64% 5-летней ОВ. Нейтропении любой степени отмечена у 28% пациентов.

Комбинированный подход с использованием внутривенного и перорального винорелбина в АХТ НМРЛ стадий Ib, IIa, IIb и IIIa применили Kolek *et al.* [51]. В 1-й день каждого 3-недельного цикла пациентам проводили внутривенную инфузию карбоплатина и винорелбина, а на 8-й день цикла назначали пероральный винорелбин в дозе 60 мг/м². Четыре цикла лечения завершили 84% пациентов. На всю группу медиана БРВ составила 4,43 года, медиана ОВ – 5,90 года, показатели 3-летней и 5-летней ОВ – 70,3 и 56,2% соответственно. При прямом сравнении показатели выживаемости были схожими с данными обсужденного выше метаанализа LACE [48].

Таблица 2
Адъювантная терапия винорелбином с цисплатином в сравнении с наблюдением: ОВ в исследовании ANITA

$n = 840$ Стадия IB, II, IIIA	VNR + CDDP ($n = 407$)	Наблюдение ($n = 433$)
Медиана выживаемости, мес	65,7	43,7
2-летняя выживаемость, %	67,9	62,8
5-летняя выживаемость, %	51,2	42,6
7-летняя выживаемость, %	45,2	36,8

Ретроспективный анализ реальной клинической практики по оценке результатов адъювантной ХТ на основе перорального винорелбина показал его достоверные преимущества по сравнению с другими режимами ХТ: медиана ОВ составила 4,47 против 2,76 года (ОР = 0,575 [0,339–0,974]; $p = 0,0368$) [52]. Наибольшее снижение риска смерти в результате проведения АХТ было достигнуто при применении комбинации перорального винорелбина с цисплатином (ОР = 0,371; 95% ДИ: 0,168–0,820) [53].

Таким образом, адъювантная терапия комбинацией винорелбина с производными платины достоверно улучшает выживаемость больных НМРЛ, а пероральная форма препарата может успешно заменить его внутривенные введения.

Винорелбин в химиолучевой терапии местнораспространенного НМРЛ

Химиолучевая терапия (ХЛТ) является стандартным подходом в лечении местнораспространенного (неоперабельного) НМРЛ, так как доказанно увеличивает продолжительность жизни пациентов. Одновременная ХЛТ превосходит последовательную по эффективности, однако более токсична, поэтому назначается преимущественно пациентам в хорошем и удовлетворительном общем состоянии (с ECOG 0–1). Если по какой-либо причине проведение одновременной ХЛТ невозможно, последовательная ХТ и радикальная лучевая терапия могут рассматриваться в качестве разумной альтернативы. При отсутствии противопоказаний оптимальным вариантом для ХТ, комбинируемой с облучением, являются препараты платины. В большинстве сравнительных исследований одновременной ХЛТ использовали комбинации цисплатина с этопозидом или винорелбином, в том числе в пероральной лекарственной форме (в капсулах). Эти режимы обеспечивали высокие показатели ЧОО и выживаемости [54, 55, 56, 57, 58]. По эффективности комбинации с винорелбином были сопоставимы с комбинациями с этопозидом, но отличались существенно лучшей переносимостью: общая частота нежелательных явлений (НЯ) III–IV степени составила 19,4 против 62,6% ($p < 0,001$), анемии – 0,0 против 3,8% ($p = 0,005$), нейтропении – 2,5 против 8,4% ($p = 0,008$), тромбоцитопении – 0,0 против 4,6% ($p = 0,002$), эзофагита – 0,4 против 9,2% ($p < 0,001$) [59].

Таким образом, применение винорелбина в капсулах в программах химиолучевой терапии обеспечивает высокие показатели эффективности и характеризуется хорошей переносимостью лечения.

Заключение

В завершение нашего обзора необходимо отметить, что, несмотря на открытия последних лет и появление стратегий таргетной и иммунотерапии, традиционная химиотерапия продолжает играть важную роль в лечении больных НМРЛ. Комбинации винорелбина с препаратами платины доказали эффективность на различных этапах развития болезни и входят во все международные и отечественные рекомендации:

- в качестве одной из линий лечения распространенного НМРЛ (в современных условиях – при прогрессировании после иммунотерапии или при исчерпанности опций таргетной терапии);
- в качестве стандарта адъювантной терапии операбельного НМРЛ, так как альтернативных опций с доказанной долгосрочной эффективностью в настоящее время не существует;
- как составная часть химиолучевой терапии местнораспространенного НМРЛ.

Необходимость проведения внутривенных инфузий накладывает на пациента определенные ограничения, связанные с необходимостью регулярных визитов к химиотерапевту для проведения инвазивной процедуры, и приводит к ухудшению качества жизни. С этих позиций существенные преимущества имеют пероральные формы цитостатиков, которые позволяют пациентам минимизировать визиты в лечебное учреждение и вести обычный образ жизни. Показано, что пероральная форма винорелбина (в капсулах) характеризуется не меньшей эффективностью при значительно более удобном способе применения и должна широко использоваться в реальной клинической практике.

Традиционная химиотерапия предусматривает цикловое применение максимально переносимой разовой дозы цитостатика, повреждающей не только опухолевые, но и нормальные клетки организма. Напротив, метронормальная химиотерапия в основном нацелена на неоваскуляризацию опухолей и активирует противоопухолевый иммунитет. В качестве ингибитора тубулина винорелбин считается наилучшим вариантом метронормальной ХТ НМРЛ, а разработанные метронормальные режимы дозирования безопасны у пациентов пожилого и старческого возраста или при серьезной сопутствующей патологии и могут обеспечить длительный контроль роста опухоли.

Список литературы / References

1. Горбунова В. А., Артамонова Е. В., Бредер В. В., Лактионов К. К., Моисеенко Ф. В., Реутова Е. В., Сакоева Д. Д. Практические рекомендации РУССКО по лекарственному лечению немелкоклеточного рака легкого. (НМРЛ) Версия 2020. Злокачественные опухоли. 2020. С. 22–36.
2. Alatar ML, Gold KA, Kim ES. Evolving treatment paradigms in Non-Small Cell Lung Cancer. *Clinical Oncology* 2009; 12, N2: 29–43.
3. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375 (19): 1823–1833.
4. Brahmer JR, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Updated analysis of KEYNOTE-024: pembrolizumab versus platinum-based chemotherapy for advanced NSCLC with PD-L1 TS > 50%. *WCLC* 2017, OA 17.06, presented 18.10.2017.
5. Brahmer JR, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Progression after the next line of therapy (PFS2) and updated OS among patients with advanced NSCLC and PD-L1 TPS > 50% enrolled in KEYNOTE-024. *ASCO* 2017, abstract 9000.
6. Тюляндин С. А., Имянитов Е. Н., Моисеенко В. М. и др. Терапия больных немелкоклеточным раком легкого в российской федерации: исследование EPICLIN-LUNG. *Современная онкология*. 2016. Т. 18, № 4. С. 27–33.
7. Tyulyandin S. A., Imyanitov E. N., Moiseenko V. M. et al. Therapy of patients with non-small cell lung cancer in the Russian Federation: the EPICLIN-LUNG study. *Modern Oncology*. 2016. Vol. 18, No. 4, pp. 27–33.
8. Lee Ch. Kh., Man J., Lord S., et al. Checkpoint Inhibitors in Metastatic EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer – A Meta-Analysis. *Journal of Thoracic Oncology* Vol. 12, 2017, No. 2: 403–407.
9. Mazières J, Dilon A., Lusque A., et al. Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry. *Ann Oncol*. 2019; 30 (8): 1321–28.
10. Goss GD et al., ASCO 2010, abstr. 7005. (adjuvant gefitinib)
11. Altorki NK, et al. Chicago Multidisciplinary Symposium in Thoracic Oncology 2014. Abstract 4. (RADIANT)
12. ASCO 2017 abstr 8500 (adjuvant gefitinib)
13. Yi-Long Wu, Wen-Zhao Zhong, Qun Wang, et al. CTONG 1104: adjuvant gefitinib versus chemotherapy for resected N1–N2 NSCLC with EGFR mutation – final overall survival analysis of the randomized phase 3 trial. *ASCO* 2020 – abstr. 9005.
14. Chansky K, et al. IASLC WCLC 2009. Abstract B2.7.
15. Moro-Sibilot D, Smit E, de Castro Carpeno J, et al. Outcomes and resource use of non-small cell lung cancer (NSCLC) patients treated with first-line platinum-based chemotherapy across Europe: FRAME prospective observational study. *Lung Cancer* 2016 V 88 (Issue 2): 215–222.
16. De Lena M, Ramlau R, Hansen O et al. Phase II trial of oral vinorelbine in combination with cisplatin followed by consolidation therapy with oral vinorelbine in advanced NSCLC. *Lung Cancer* 2005; 48: 129–135.
17. Tan EH, Rolski J, Grodzki T, et al. Global Lung Oncology Branch trial 3 (GLOB3): final results of a randomised multinational phase III study alternating oral and i.v. vinorelbine plus cisplatin versus docetaxel plus cisplatin as first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *Annals Oncology* 2009; 20: 1249–1256.
18. Tan EH et al. Oral Vinorelbine and cisplatin or pemetrexed as first-line chemotherapy for non squamous metastatic or locally advanced non small cell lung cancer: Final results of a prospective randomised phase II trial (NAVotrial). *WCLC* 2013.
19. Bennaoui J, Havel L, Krzakowski M, et al. Oral vinorelbine plus cisplatin as first-line chemotherapy in non-squamous non-small-cell lung cancer: Final results of an international randomized phase II study (NAVotrial 01). *Clinical Lung Cancer* 2014, Vol. 15, No. 4, 258–65.
20. E H Tan, A Szczesna, M Krzakowski, et al. Randomized study of vinorelbine – gemcitabine versus vinorelbine – carboplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2005 Aug; 49 (2): 233–40.
21. Flotten O., Grønberg BH, Bremnes RM, et al. Vinorelbine and gemcitabine vs vinorelbine and carboplatin as first-line treatment of advanced NSCLC. A phase III randomised controlled trial by the Norwegian Lung Cancer Study Group. *Br J Cancer*. 2012 Jul 24; 107 (3): 442–447.
22. Pallis AG, Syrigos K, Kotsakis A, et al. Second-line paclitaxel/carboplatin versus vinorelbine/carboplatin in patients who have advanced non-small-cell lung cancer pretreated with non-platinum-based chemotherapy: a multicenter randomized phase II study. *Clin Lung Cancer*. 2011; 12(2): 100–5 (ISSN: 1938–0690).
23. Gridelli C, Manegold C, Mail P, et al. Oral vinorelbine given as monotherapy to advanced, elderly NSCLC patients: A multicenter phase II trial. *European Journal of Cancer* 2004. V 40 (Issue 16), P 2424–2431.
24. Kerbel RS. Development and Evolution of the Concept of Metronomic Chemotherapy: A Personal Perspective. Ed. G. Bocci and G. Francia. *Metronomic Chemotherapy: Pharmacology and Clinical Applications*. Berlin: Springer-Verlag; 2014: 3–21.
25. Kerbel RS, Kamen BA. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 423–36.
26. Cazzaniga ME, et al. *Future Oncol* 2016; 12 (3): 373–87.
27. Briasoulis E, Pappas P, Puozzo C, Tolis C, Fountzilas G, Dafni U, et al. Dose-ranging study of metronomic oral vinorelbine in patients with advanced refractory cancer. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 6454–61.
28. Rajdev L, Negassa A, Dai Q, Goldberg G, Miller K, Sparano JA. Phase I trial of metronomic oral vinorelbine in patients with advanced cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011; 68: 1. 119–24.
29. Biziota E, et al. *Anticancer Drugs*. 2016; 27 (3): 216–24.
30. Mavroudis L, et al. *J Clin Oncol*. 2015; 47 (2): 455–64.
31. Alizadeh D, Larmonier N. *Cancer Res*. 2014; 74 (10): 2663–8.
32. Ghiringhelli F, et al. *Cancer Immunol Immunother*. 2007; 56 (5): 641–8.
33. Camerini A, Puccetti Ch, Donati S, et al. Metronomic oral vinorelbine as first-line treatment in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer: results of a phase II trial (MOVE trial). *BMC Cancer* 2015; 15: 359.
34. Gusella M, Pasini F, Caruso D, et al. Clinical outcomes of oral metronomic vinorelbine in advanced non-small cell lung cancer: correlations with pharmacokinetics and MDR1 polymorphisms. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 2019, Volume 83, Issue 3, pp. 493–500.
35. D’Ascanio M, Pezzuto A, Fiorentino C, Sposato B, Bruno P, Grieco A, et al. Metronomic Chemotherapy with Vinorelbine Produces Clinical Benefit and Low Toxicity in Frail Elderly Patients Affected by Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Biomed Res Int*. 2018; 2018: 6278403. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30225260/> DOI: 10.1155/2018/6278403.
36. Estevino F., Gomes R., Hasnucrai D., Barata F. Metronomic oral vinorelbine in a real-world population of advanced non-small cell lung cancer patients. *Pulmonology* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.pulmo.2020.09.003>
37. Zhu Q, Zhang J, Liu J and Song B. Advances in oral vinorelbine metronomic chemotherapy for non-small cell lung cancer. *Clin Oncol* 2018; 3: 1550.
38. Vergnenegre, G, Robinet, C, Chouaid, et al. VinMetAtezo: phase II trial of metronomic oral vinorelbine with atezolizumab for recurrent stage IV NSCLC GFFC (French Lung Cancer Group): 04–18. World Conference on Lung Cancer 2019, Session P2.01, Absr 690.
39. The 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: 351–60.

39. Butts Ch A, 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. *Journal of Clinical Oncology*, Volume 28, Issue 1, 1 January 2010, Pages 29–34.
40. Douillard J.Y, Rosell R, De Lena M, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (ANITA): a randomized controlled trial. *Lancet Oncol*. 2006; 7: 719–727.
41. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol*. 2008 Jul 20; 26 (21): 3552–9.
42. Douillard JY, Tribodet H, Aubert D, et al. Adjuvant cisplatin and vinorelbine for completely resected non-small cell lung cancer: subgroup analysis of the Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation. *J Thorac Oncol*. 2010 Feb; 5 (2): 220–8.
43. Ariagada R, Bergman B, Dunant A, et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med* 2004; 350: 351–360.
44. 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: 2589–2597.
45. 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: 172–178.
46. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA): a randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2006; 7: 719–727.
47. 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. *JCO* 2010; 28 (1): 29–34.
48. 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: 3552–3559.
49. Kolek V, et al. Oral vinorelbine in combination with carboplatin in adjuvant chemotherapy of non-small cell lung cancer: a prospective multicentre study of feasibility and tolerability. *WCLC* 2013.
50. Engel-Riedel et al. Adjuvant treatment of completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer – a retrospective study with cisplatin or carboplatin and oral vinorelbine. *ESMO* 2013, #3428.
51. Kolek V, Grygarkova I, Koubkova L, et al. Carboplatin with intravenous and subsequent oral administration of vinorelbine in resected non-small-cell lung cancer in real-world set-up. *Plos One* July 21, 2017. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181803>
52. Kolek V. Contemporary Trends of the Adjuvant Chemotherapy in Non-small Cell Lung Cancer. *Klin Onkol* 2013; 26 (4): 245–50. doi: 10.14735/amko2013245. www.researchgate.net/publication/256073622_Contemporary_Trends_of_the_Adjuvant_Chemotherapy_in_Non-small_Cell_Lung_Cancer
53. Kolek V, Losse S, Kultun J, et al. Real life adjuvant chemotherapy uptake and survival in patients with non-small-cell lung cancer after complete resection. *Current Medical Research and Opinion*, DOI: 10.1080/03007995.2018.1490254. <https://doi.org/10.1080/03007995.2018.1490254>
54. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, et al. Early-Stage and Locally Advanced (non-metastatic) Non-Small-Cell Lung Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals Oncology* 2017, 28 (suppl 4): iv1–iv21.
55. Vokes EE, Herndon JE II, Crawford J, et al. Randomized Phase II study of cisplatin with gemcitabine or paclitaxel or vinorelbine as induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy for stage IIb non-small cell lung cancer: cancer and Leukemia Group B study 9431. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4191.
56. Krzakowski MD, Mariano Provencio, MD, Beata Utracka-Hutka, et al. Oral Vinorelbine and Cisplatin as Induction Chemotherapy and Concomitant Chemo-Radiotherapy in Stage III Non-small Cell Lung Cancer Final Results of an International Phase II Trial. *Journal of Thoracic Oncology* 2008 Volume 3, Number 9 P. 994–1002.
57. Vansteenkiste J, De Ruyscher D, Eberhardt WEE, et al. Early and Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2013 Volume 24, Issue suppl 6, October 2013, Pages vi89–vi98.
58. Hsu P-Ch, Chang J W-Ch, Wang Ch-Ch, et al. Oral vinorelbine plus cisplatin with concomitant radiotherapy as induction therapy for stage III non-small cell lung cancer: results of a single-arm prospective cohort study. *Thoracic Cancer* 10 (2019) 1683–1691. DOI: 10.1111/1759-7714.13125.
59. Isla D, De Las Penas R, Marse R, et al. Efficacy RENO Study Results of Oral Vinorelbine or Etoposide with Cisplatin & Chemo-Radiation in Stage III NSCLC. *SLCG* 10/022018. MA06709 Abstr S373.

Статья поступила / Received 10.03.2021
Получена после рецензирования / Revised 12.03.2021
Принята в печать / Accepted 14.03.2021

Сведения об авторе

Артамонова Елена Владимировна, д.м.н., зав. химиотерапевтическим отделением № 1¹, проф. кафедры². ORCID: 0000-0001-7728-9533

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

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени И.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Для переписки: E-mail: ArtamonovaE@mail.ru

About author

Artamonova Elena V., DM Sci, head of Chemotherapy Dept No. 1¹, prof. at Oncology and Radiotherapy Dept². ORCID: 0000-0001-7728-9533

¹National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin, Moscow, Russia

²Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

For correspondence: E-mail: ArtamonovaE@mail.ru

Для цитирования: Артамонова Е.В. Винорелбин в терапии немелкоклеточного рака легкого. *Медицинский алфавит*. 2021; (10): 8–15. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-10-8-15>

For citation: Artamonova E.V. Vinorelbine in treatment of non-small cell lung cancer. *Medical alphabet*. 2021; (10): 8–15. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-10-8-15>



Первые испытания вакцины от диффузной глиомы

Немецкие биологи разработали и впервые проверили на практике вакцину от диффузной глиомы – одной из самых агрессивных форм рака мозга. В результате иммунитет нескольких десятков пациентов уничтожил все скопления раковых клеток в нервной ткани. Описание их исследования опубликовал научный журнал *Nature*.

В отличие от многих других типов рака, у глиомы нет четких границ. Она быстро распространяется по самым разным регионам центрального нервной системы, из-за чего часто ее нельзя удалить хирургическим путем или уничтожить радиотерапией. Профессор Гейдельбергского университета Вольфганг Вик с коллегами создали вакцину от тяжелой разновидности этого рака – диффузной глиомы.

В клетках этой формы глиомы часто встречаются мутации в гене IDH1. Он отвечает за работу одного из важнейших звеньев круговорота питательных веществ в организме. Подобные изменения в структуре ДНК не ускоряют, а замедляют развитие

опухоли, а также служат ее опознавательным знаком, так как мутации в гене IDH1 не встречаются в здоровых клетках.

Ученые предположили, что эту особенность диффузной глиомы можно использовать для создания вакцины, которая может «научить» иммунитет распознавать раковые клетки и не трогать здоровые нейроны и вспомогательные тельца мозга.

Подобный метод лечения называют иммунотерапией. Ключевой принцип иммунотерапии состоит в том, чтобы «натренировать» иммунитет на злокачественные опухоли. Для этого ученые используют антитела, которые «метят» раковые клетки.

Работу новой вакцины, которую назвали IDH1-vas, ученые сперва проверили на мышах с частично человеческой иммунной системой. Затем препарат протестировали на 33 добровольцах, которые страдали от диффузной формы глиомы.

Первые же наблюдения показали, что более чем у 93% участников эксперимента выработалась сильная реакция на вакцину и мутантную форму белка IDH1. При этом

никаких серьезных побочных эффектов, которые угрожали бы жизни пациентов или вызывали у них большой дискомфорт, ученые не зафиксировали.

Дальнейшие наблюдения показали, что с помощью вакцины рак удалось полностью остановить в организме примерно 82% пациентов. В ближайшее время ученые продолжат клинические испытания на большем количестве добровольцев, а также попытаются усилить действие вакцины, объединив ее с чекпойнт-терапией. Так называют относительно новый подход к борьбе с раком, направленный на нейтрализацию тех молекул, которые раковые клетки вырабатывают для подавления иммунной системы, используя антитела и редактируя геном иммунных клеток. Комбинация подобных приемов с IDH1-vas, как надеются ученые, поможет иммунитету активнее бороться с диффузной глиомой и уничтожить все крупные скопления раковых клеток в мозге пациентов.

Источник: nauka.tass.ru.



Комбинированная иммунотерапия колоректального рака у молодой пациентки с микросателлитной нестабильностью (клинический случай)

М. А. Лядова¹, Т. А. Нерсесова¹, М. Ю. Федянин^{2,3}

¹ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1 Департамента здравоохранения Москвы», Москва,

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

РЕЗЮМЕ

В настоящее время комбинированное использование нескольких ингибиторов контрольных точек для лечения колоректального рака (КРР) демонстрирует хорошие результаты, однако исследований проведено недостаточно, особенно у пациентов с микросателлитной нестабильностью (MSI).

Цель. Описание эффективности комбинированной иммунотерапии у пациентки с КРР и MSI-H.

Результаты. Приведен клинический случай молодой пациентки с раком поперечно-ободочной кишки cT4N2M1 IV стадии. Пациентка прошла курс химиотаргетной терапии. После прогрессирования проводился курс иммунотерапии ниволумабом и ипилимумабом (четыре курса) и в дальнейшем 21 курс ниволумаба, на фоне которых отмечена положительная динамика. Среди иммуноопосредованных нежелательных явлений отмечались периферическая полинейропатия II степени, иммуноопосредованный гипотиреоз, а также иммуноопосредованный артрит.

Выводы. Требуется проведение дальнейших исследований подгруппы пациентов с метастатическим КРР с MSI-H с целью разработки максимально эффективных подходов с использованием иммунотерапевтических препаратов и дополнительных методов лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: колоректальный рак, ингибиторы иммунных контрольных точек, микросателлитная нестабильность, ниволумаб, ипилимумаб.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Combined immunotherapy of colorectal cancer in young patient with microsatellite instability (clinical case)

M. A. Lyadova, T. A. Nersesova, M. Yu. Fedyanin

¹City Clinical Oncology Hospital No. 1, Moscow, Russia

²National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin, Moscow, Russia

³Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

SUMMARY

At present administration of a combination of several immune checkpoint inhibitors (ICT) for the treatment of colorectal cancer (CRC) demonstrates promising results, but clinical trials of that approach are lacking, especially in patients with high microsatellite instability (MSI-H).

Aim. To describe the efficacy of combination of ICT therapy in a female patient with CRC and MSI-H.

Results. A clinical case of a young female patient with transverse colon cancer with T4N2M1 IV stage is presented. Patient underwent a course of chemotherapy. After disease progression a course of ICT therapy with nivolumab and ipilimumab (four courses) with subsequent 21 course of nivolumab were performed, with positive clinical dynamics. Immune-mediated adverse events included peripheral polyneuropathy (2nd grade), immune-mediated hypothyroidism and immune-mediated arthritis.

Conclusions. Further studies are needed in a subgroup of patients with metastatic CRC with MSI-H to develop treatment approaches utilizing ICT and additional treatment modalities with maximal efficacy.

KEY WORDS: colorectal cancer, immune checkpoint inhibitors, microsatellite instability, nivolumab, ipilimumab.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Колоректальный рак (КРР) – пятая по распространенности причина смертности от рака в мире [1]. К 2030 году ожидается рост заболеваемости КРР на 60% [2]. При этом 5-летняя выживаемость при метастатическом КРР составляет всего 14% [3]. У пациентов с КРР с высокой частотой микросателлитной нестабильности и (или) дефицитом коррекционной репарации (MSI-H/dMMR) отмечается меньшая эффективность химиотерапии по сравнению с пациентами с КРР с микросателлитной стабильностью / нормальным уровнем репарации неспаренных оснований [4, 5]. С другой стороны, MSI-H/dMMR представляет собой единственный к настоящему времени зарегистрированный предиктор ответа на лечение ингибиторами

иммунных ключевых точек (ИИКТ), содержащих антитела к рецептору программируемой смерти клеток-1 (PD)-1 при мКРР [6, 7].

Преклинические данные демонстрируют, что ингибиторы иммунных контрольных точек (ИИКТ), содержащие антитела к PD-1 и цитотоксическому Т-лимфоцит-ассоциированному белку 4 (CTLA-4), ниволумаб и ипилимумаб соответственно действуют синергически и усиливают противоопухолевый иммунный ответ за счет разных, но действующих комплементарно, механизмов [8]. Комбинированная блокада ниволумабом и ипилимумабом обеспечивает более выраженное усиление функции Т-лимфоцитов, чем при применении каждого из препара-

тов по-отдельности, а также улучшение противоопухолевого ответа у пациентов с метастазами меланомы [9], она одобрена для применения у пациентов с KPP с MSI-H или dMMR, у которых наблюдается прогрессирование заболевания после лечения фторпиримидином, оксалиплатином и иринотеканом. В настоящее время проводятся исследования применения ИИКТ анти-PD-1 и анти-CTLA-4 при широком спектре опухолей [10].

В связи с уникальным механизмом действия, применение ИИКТ связано с возникновением нежелательных явлений (НЯ), отличных от НЯ, наблюдающихся при химиотерапии. Эти иммуноопосредованные НЯ (иоНЯ) часто поражают кожу, желудочно-кишечный тракт, легкие, почки, печень и эндокринную систему. Раннее выявление и правильное лечение НЯ, включая системное введение кортикостероидов при наличии показаний, может улучшить исходы у пациентов, получающих ИИКТ [11].

В настоящее время ограничены данные о комбинированном использовании ИИКТ в лечение пациентов с KPP, особенно в популяции пациентов РФ [12].

В настоящей работе мы представляем клиническое наблюдение – описание эффективности комбинированной иммунотерапии у пациентки с KPP и MSI-H.

У пациентки было получено информированное согласие на публикацию клинических и заслепленных данных из истории болезни.

Описание клинического случая

Пациентка Б., 34 лет, обратилась в ООО «Московский центр восстановительного лечения» для проведения специального лечения по поводу рака поперечно-ободочной кишки (cT4N2M1 IV стадия, метастазы в печень, лимфатические узлы брюшной полости, внутригрудные лимфоузлы и левый надключичный лимфоузел).

Анамнез заболевания

С 13.03 по 22.03.2019 находилась на стационарном лечении по месту жительства с диагнозом «хроническая железодефицитная анемия тяжелой степени». При дообследовании, по данным ФКС от 20.03.2019, была выявлена опухоль, стенозирующая просвет поперечно-ободочной кишки.

Данные инструментальных и лабораторных методов исследования

КТ органов грудной клетки (ОГК) 17.03.2019 – лимфаденопатия нижних шейных лимфоузлов слева, передних, средних диафрагмальных лимфоузлов.

КТ органов брюшной полости (ОБП) и забрюшинного пространства (ЗП) 17.03.2019 – образование поперечно-ободочной кишки с распространением на брыжейку, метастазы в печень.

КТ органов малого таза (ОМТ) 20.03.2019 – небольшое количество жидкости в области малого таза.

Гистологическое заключение 01.04.2019 – низкодифференцированная аденокарцинома с выраженной перифокальной инфильтрацией.

Онкомаркеры СА 15,3–55,8 Ед/мл, СА 19,9–622 Ед/мл.

Молекулярно-генетическое исследование 26.03.2019 – мутаций KRAS и BRAF не выявлено.

ПЭТ-КТ 29.03.2019 – опухолевый процесс поперечно-ободочной кишки с выходом за пределы стенки (утолщение стенки ободочной кишки до 15 мм, на протяжении 51 мм SUV 9,0 мм, инфильтрация в поперечный мезоколон 35 × 15 мм), метастатическим поражением забрюшинных (от 5–6 до 14 мм SUV 9,8), внутригрудных (от 4 до 7 мм SUV 4,1) и левого надключичного лимфоузла, печени (множественные, максимальные размеры 20 × 10 мм, 25 × 21 мм SUV 7,6).

Таблица 1
Схема проведения химиотаргетной терапии

Дата	Номер химиотаргетной терапии FOLFOX-6	Постцитотоксический период
21.04.2019	1 + бевацизумаб 5 мг/кг	Эметогенная токсичность I ст., астенический синдром I-II ст.
07.05.2019	2 + бевацизумаб 5 мг/кг	Эметогенная токсичность I ст. (выраженная тошнота, рвоты нет), астенический синдром I ст.
22.05.2019	3 + бевацизумаб 5 мг/кг	Эметогенная токсичность I ст. (умеренная тошнота, снижение аппетита), астенический синдром I ст., без гематологической токсичности. Онемение языка, на фоне медикаментозной терапии симптомы купированы
04.06.2019	4 + бевацизумаб 5 мг/кг	Эметогенная токсичность I ст., астенический синдром I ст., без гематологической токсичности. Онемение языка, отмена препарата, на фоне медикаментозного лечения симптомы купированы
18.06.2019–20.06.2019	5 + цетуксимаб (250 мг/м ² – 400 мг в/в кап.)	–
25.06.2019	Цетуксимаб (250 мг/м ² – 400 мг в/в кап.)	Высыпания на коже лица и передней грудной стенке
02.07.2019	6 + цетуксимаб (250 мг/м ² – 400 мг в/в кап.)	Тошнота II ст., рвота I ст., покалывание в кончиках пальцев рук
10.07.2019	цетуксимаб (250 мг/м ² – 400 мг в/в кап.)	–
17.07.2019–19.07.2019	7 + цетуксимаб (250 мг/м ² – 400 мг в/в кап.)	Эметогенная токсичность
24.07.2019	цетуксимаб (250 мг/м ² – 400 мг в/в кап.)	–
31.07.2019–07.08.2019	8 + цетуксимаб (250 мг/м ² – 400 мг в/в кап.)	Тошнота I ст.
14.08.2019–21.08.2019	9 + цетуксимаб (250 мг/м ² – 400 мг в/в кап.)	–
28.08.2019–04.09.2019	10 + цетуксимаб (250 мг/м ² – 400 мг в/в кап.)	Тошнота II ст.
11.09.2019–13.09.2019	11 + цетуксимаб (250 мг/м ² – 400 мг в/в кап.)	Тошнота II ст., рвота I ст.
18.09.2019	Курс цетуксимаба 250 мг/м ² (8 дней)	Анемия II ст., периферическая полинейропатия II ст.

Таблица 2
Схема проведения иммунотерапии

Дата	Номер курса иммунотерапии	Цикл	Ня
Ниволумаб 3 мг/кг + ипилимумаб 1 мг/кг			
21.09.2019	1	21	Анемия III ст.
13.11.2019	2	21	–
04.12.2019	3	21	Набор массы тела +3 кг
25.12.2019	4	21	–
Ниволумаб 240 мг в/в кап. раз в 14 дней			
15.01.2020	1	14	–
27.01.2020	Учитывая клинический диагноз, MSI-H, объем проведенного лечения, рекомендовано продолжение иммунотерапии по схеме ниволумаб 240 мг		
29.01.2020	2	14	–
12.02.2020	3	14	–
26.02.2020	4	14	–
17.03.2020	5	14	–
31.03.2020	6	14	–
30.04.2020	7	14	–
14.05.2020	8	14	–
28.05.2020	9	14	–
11.06.2020	10	14	Жалобы на боли в суставах верхних конечностей
25.06.2020	11	14	Сохраняются жалобы на боли в суставах верхних конечностей (прием НПВС)
09.07.2020	12	14	Астенический синдром I ст.
23.07.20	13	14	–
06.08.2020	14	14	–
20.08.2020	15	14	–
03.09.2020	16	14	–
17.09.2020	17	14	Болезненность в области кончиков пальцев рук
01.10.2020	18	14	–
15.10.2020	19	14	–
29.10.2020	20	14	Астенический синдром I ст.
12.11.2020	21	14	–

По решению онкологического консилиума 18.04.2019, учитывая анамнез заболевания, распространенность заболевания, гистологическое заключение, МГИ, инструментальные методы исследования, рекомендовано проведение курсов химиотаргетной терапии по схеме FOLFOXIRI + бевацизумаб 5 мг/кг (табл. 1).

Проведены 3-й и 4-й курсы по схеме FOLFOXIRI + бевацизумаб, однако на фоне введения препарата Ирино-текан пациентка отметила онемение языка, в связи с чем он был отменен. Симптомы были купированы на фоне медикаментозного лечения.

После 4-го курса системной терапии пациентке были выполнены следующие обследования.

Молекулярно-генетическое исследование – мутации генов *NRAS*, *KRAS* и *BRAF* не выявлены. Выявлена MSI-H.

Гистологическое исследование – низкодифференцированная аденокарцинома с выраженной перифокальной

инфильтрацией.

КТ ОГК 13.06.2019 – положительная динамика в виде регрессии лимфаденопатии лимфоузла средостения 6×11 мм (ранее 10×17 мм) и нижних яремных лимфоузлов до 10 мм (ранее 16 мм).

КТ ОМТ 13.06.2019 – небольшое количество выпота в полости малого таза.

КТ ОБП + ЗП с КУ 13.06.2019 – образование поперечно – ободочной кишки с распространением на брыжейку, множественные метастазы в печени (наибольший размер $22 \times 26 \times 25$ мм). Поражение лимфоузла брюшной полости. В сравнении с 17.03.2019 отмечалась разнонаправленная динамика в виде уменьшения отдельных образований печени (на 2–3 мм) и лимфоузла брюшной полости, забрюшинного пространства со снижением их плотности, небольшое уменьшение размеров бластоматозного поражения поперечного изгиба ободочной кишки с частичной регрессией инфильтрации прилежащей жировой клетчатки, появление единичных новых очаговых структур в S 8 (11 мм) и S 6 (6 мм) – сегментах печени.

Онкомаркеры 13.06.2019 – СА 15,3–33,7 Ед/мл, СА 19,9–1469 Ед/мл. РЭА 3,96 нг/мл.

Проведенное обследование выявило разнонаправленную динамику в виде уменьшения отдельных образований печени (на 2–3 мм) и лимфоузла брюшной полости, забрюшинного пространства со снижением их плотности. Небольшое уменьшение размеров бластоматозного поражения поперечного изгиба ободочной кишки с частичной регрессией инфильтрации прилежащей жировой клетчатки. Однако появились единичные новые очаговые структуры в S 8 (11 мм) и S 6 (6 мм) – сегментах печени. Положительная динамика в виде регрессии лимфаденопатии лимфоузла средостения и нижних яремных вен.

Ввиду удовлетворительной переносимости, отсутствия мутации в гене *BRAF*, смешанной динамики, по данным результатов контрольного обследования, рекомендовано продолжить курс химиотерапии со сменой таргетного компонента – цетуксимаб 400 мг/м² нагрузочная доза (250 мг/м²).

После 8-го курса химиотаргетной терапии пациентке были выполнены следующие обследования:

КТ ОБП + ЗП с КУ 12.08.2019 – образование поперечно-ободочной кишки с распространением на брыжейку, множественные метастазы в печени. Поражение лимфоузла брюшной полости (рис. 1а). В динамике 06.2019 отмечалась положительная динамика в виде снижения интенсивности накопления контрастного вещества очагами печени.

КТ ОГК 12.08.2019 – без патологии.

КТ ОМТ 12.08.2019 – небольшое количество выпота в полости малого таза.

Онкомаркеры 06.08.2019 – СА 19,9–1295 Ед/мл, СА 125–39 Ед/мл, РЭА – 6,26 нг/мл, СА 15,3–23,5 Ед/мл.

Выставлена стабилизация процесса, продолжен курс системной терапии.

Данные инструментальных и лабораторных методов исследования после курса химиотаргетной терапии

КТ ОБП 16.10.2019 – прогрессирование целевых и нецелевых очагов по критериям RECIST 1.1. Гепатомегалия. Свободный выпот в полости малого таза (рис. 1б).

МРТ ОБП 08.10.2019 – МР-картина стенозирующего просвета объемного образования поперечно-ободочного отдела толстой кишки с паратуморозным инфильтратом. Парааортальная лимфаденопатия, вероятнее, вторичного генеза. Множественные очаговые изменения в правой доле печени, вероятнее, вторичного генеза. Участок накопления контраста в SII-мтс? Простая киста SI печени.

КТ ОГК 16.10.2019 – КТ-признаки ТЭЛА с поражением 19% легочного артериального русла. Внутригрудная и шейная лимфаденопатия – отрицательная динамика.

21.10.2019 проведен онкологический консилиум: учитывая MSI-H, рекомендовано проведение иммунотерапии по схеме: ниволумаб 3 мг/кг внутривенно капельно 30 минут каждые 3 недели и ипилиумаб 1 мг/кг внутривенно капельно 30 минут раз в 3 недели четыре введения, в дальнейшем продолжается монотерапия ниволумабом в дозе 240 мг или 3 мг/кг внутривенно капельно раз в 2 недели до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности.

После 2-го курса иммунотерапии с 19.11.2019 пациентка начала жаловаться на боль, вздутие живота. По данным УЗИ от 19.11.2019, – опухоль поперечно-ободочной кишки. Объемные образования в печени. Обзорная рентгеноскопия 20.11.2019 – толстокишечная непроходимость. ФКС 20.11.2019 – обтурирующий рак ободочной кишки. Кишечная непроходимость.

20.11.2019 установлен нитиноловый стент 10 см длиной и 22 мм в диаметре. Явления непроходимости купированы.

После 4-го курса иммунотерапии у пациентки был диагностирован иммуноопосредованный гипотиреоз (ТТГ 12,900 мкМЕ/мл, Т 32,34 пг/мл, Т4 0,75 нг/дл), в связи с чем была назначена сопроводительная терапия.

ПЭТ-КТ 06.01.2020 в сравнении с 03.2019 – уменьшение размеров и уровня метаболической активности образования поперечно-ободочной кишки, некоторых очагов печени и лимфоузлов. Уменьшение метаболической активности и увеличение размеров за счет появления некроза в некоторых очагах печени и забрюшинных лимфоузлов. Уменьшение размеров и отсутствие метаболической активности в левом надключичном и ВГЛУ (рис. 1 в).

После 16-го курса иммунотерапии при проведении контрольного ПЭТ-КТ 13.07.20 по сравнению с ПЭТ-исследованием 06.01.20: уменьшение размеров образования поперечно-ободочной кишки без изменения уровня метаболической активности. Уменьшение размеров отдельных очагов в печени с регрессом метаболической активности, регресс метаболической активности в большинстве измененных ранее гиперметаболических лимфоузлов, появление очагового гиперметаболизма в нисходящей ободочной кишке, вероятно, неспецифического генеза (рис. 1 д).

Рекомендован контроль в динамике.

ПЭТ-КТ 02.11.2020 – гиперметаболическая опухоль поперечно-ободочной кишки, увеличение толщины стенок

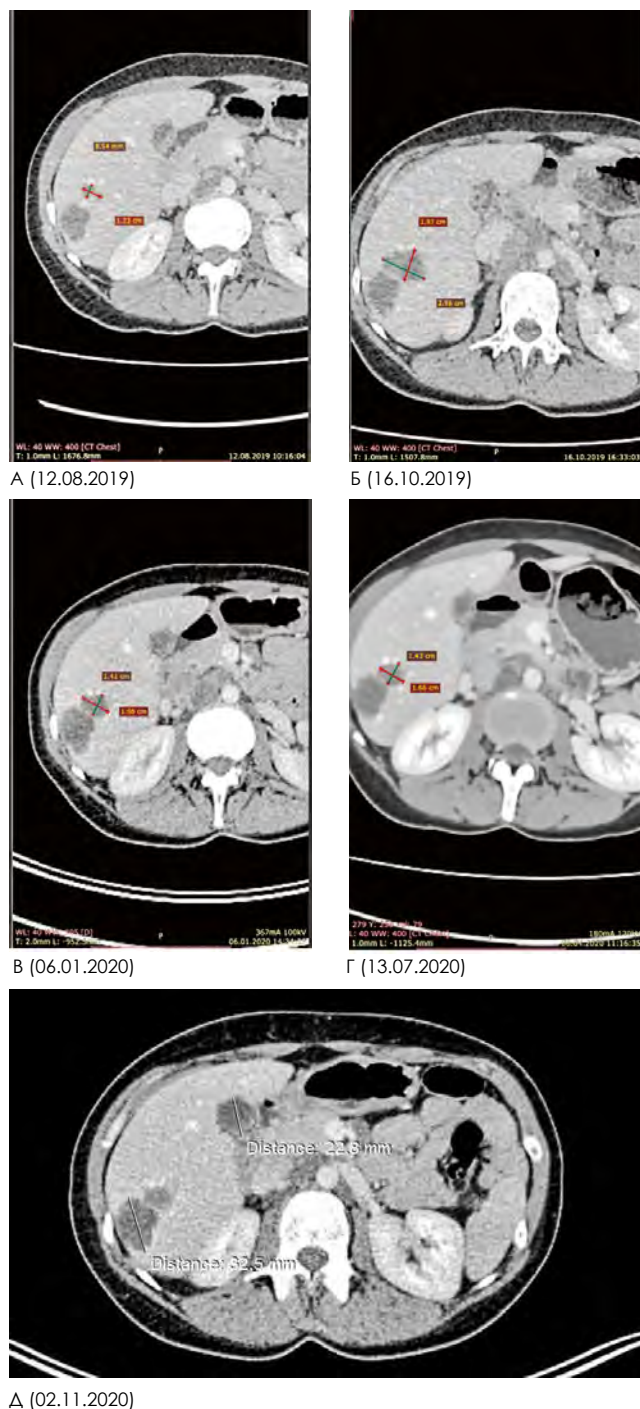


Рисунок 1. ПЭТ-КТ органов брюшной полости в динамике на фоне терапии.

и метаболической активности, сохранение инфильтрации в брыжейку, появление инфильтрации в большой сальник. Гиперметаболические лимфоузлы ворот печени вторичного генеза, увеличение метаболической активности, гиподенсивные очаги в печени без гиперметаболической активности, без динамики. Увеличенные забрюшинные лимфоузлы без гиперметаболической активности, без динамики – лечебный патоморфоз вторично пораженных лимфоузлов (рис. 1 д).

Принято решение о проведении хирургического лечения.

18.11.2020 были проведены лапаротомия, правосторонняя гемиколэктомия, лимфодиссекция гепатодуоде-

нальной связи, атипичная резекция 4а, 5–6-го сегментов печени, МВА опухоли 8-го и 6-го сегментов печени.

Проведено прижизненное патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного материала) – морфологическая картина соответствует IV степени патоморфоза муцинозной аденокарциномы поперечного отдела ободочной кишки с врастанием в паракишечную жировую клетчатку, выходом на поверхность брюшины и метастазами в регионарные лимфатические узлы.

После проведенного хирургического лечения, учитывая наличие неудаленных очагов в печени, пациентке рекомендовано продолжить проведение лекарственной противоопухолевой терапии по схеме: ниволумаб в дозе 240 мг или 3 мг/кг внутривенно капельно раз в 2 недели до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности.

Обсуждение

Открытия последнего времени и улучшение понимания сложных взаимодействий между раковыми клетками и иммунной системой привели к появлению инновационных и успешных иммунотерапевтических подходов. Лечение селективными моноклональными антителами к PD-1, PD-L1 и (или) CTLA-4 кардинально изменило терапевтические подходы при некоторых типах рака [13]. В то время как максимальная клиническая эффективность иммунотерапии наблюдается при меланоме, раке почки и легких, результаты лечения КРР не впечатляют, за исключением группы пациентов с КРР с dMMR–MSI-H.

Опухоли MSI-H – наилучшие кандидаты для иммунотерапии. Так, в ходе двух клинических исследований II фазы (KEYNOTE-016 и KEYNOTE-164) и одного клинического исследования II фазы (CheckMate-142), в которые вошли пациенты с метастатическим КРР с MSI-H/dMMR, получавшие ранее лечение, частота объективного ответа на терапию составила от 28 до 52 %, выживаемость без прогрессирования – от 34 до 59 %, общая выживаемость – от 72 до 76 % [14–16]. В исследовании CheckMate-142 проводилась оценка эффективности ниволумаба как в качестве монотерапии, так и в сочетании с низкими дозами ипилимумаба у пациентов с КРР с MSI-H/dMMR, ранее получавших лечение; частота объективного ответа на терапию составила 55 %, частота контроля заболевания в течение 12 и более недель – 80 % [14].

В настоящее время рекомендованная терапия первой линии у пациентов с метастатическим КРР с MSI-H/dMMR – это комбинированная химиотерапия в сочетании с таргетной терапией. Ниволумаб в качестве монотерапии или в сочетании с низкими дозами ипилимумаба и пембролизумаб в монотерапии одобрен к применению при прогрессировании заболевания после назначения лечения первой линии фторпиримидином, оксалиплатином и иринотеканом [17]. Кроме того, по результатам рандомизированного исследования KEYNOTE 177 (ClinicalTrials.gov: NCT02563002), пембролизумаб в настоящее время также является препаратом первой линии у пациентов с метастатическим КРР с MSI-H/dMMR [18].

Несмотря на то что в настоящее время не проведено прямых сравнительных клинических исследований ниволумаба в качестве монотерапии или в комбинации с ипилимумабом, не прямое сравнение указывает на то, что сочетание ниволумаба с ипилимумабом в низких дозах обеспечивает повышение эффективности по сравнению с монотерапией ниволумабом при благоприятном соотношении риска и пользы [14].

В ходе пилотного исследования NICHE (ClinicalTrials.gov: NCT03026140) пациенты с опухолями с dMMR и pMMR получали одну дозу ипилимумаба и две дозы ниволумаба перед хирургической операцией, причем в группе pMMR как с целекоксибом, так и без. Лечение получали 40 пациентов с 21 dMMR и 20 pMMR опухолями, а 3 пациента получали монотерапию ниволумабом в рамках вводного периода для оценки безопасности. Из пациентов, получавших ипилимумаб и ниволумаб (20 dMMR и 15 pMMR опухолей), 35 подходили по критериям для оценки эффективности. Патологический ответ наблюдался в 20/20 (100 %; 95 % точный доверительный интервал (ДИ): 86–100 %) dMMR опухолей, 19 существенных патологических ответов (СПО, ≤ 10 % остаточной жизнеспособной опухоли) и 12 полных патологических ответов. Среди pMMR опухолей 4/15 (27 %; 95 % точный ДИ: 8–55 %) продемонстрировали патологические ответы, три СПО и один частичный ответ. Инфильтрация CD8⁺PD-1⁺ Т-лимфоцитами являлась прогностическим фактором ответа pMMR опухолей. Полученные данные указывают, что неoadьювантная иммунотерапия потенциально может стать стандартом лечения определенной группы пациентов с раком толстого кишечника после валидации в рамках более крупных исследований с данными по выживаемости без рецидива в течение не менее 3 лет [19]. Таким образом, назначение иммунотерапии при ранних стадиях опухолей может быть более эффективно.

В то время как исследования паллиативных хирургических вмешательств в условиях обструкции кишечника опухолью или формирования фистулы демонстрируют скромное улучшение общей выживаемости, такие вмешательства часто сопровождаются проведением в дальнейшем традиционной химиотерапии или паллиативного лечения [20]. С появлением ИИКТ было достигнуто значимое улучшение исходов паллиативных вмешательств, включая хирургические [21]. Частота ответа на лечение варьирует, однако у многих пациентов может быть достигнут значимый и стойкий ответ. По нашему опыту, вмешательства, которые ранее рассматривались исключительно как паллиативные, следует пересмотреть и оценивать хирургическое лечение в качестве шага к иммунотерапии у определенных категорий пациентов с метастазами КРР с MSI-H. В связи с тем, что опухоли с MSI-H часто хуже отвечают на стандартную химиотерапию [22], хирургическое вмешательство с целью устранения обструкции кишечника опухолью или при формировании фистулы позволяет обеспечить устранение симптомов и позволить пациентам перейти к лечению ИИКТ, обеспечивающими более высокую частоту ответа на лечение.

Необходимо проведение дальнейших исследований подгруппы пациентов с метастатическим КРР с MSI-H для определения роли паллиативных вмешательств, позволяющих начать иммунотерапию, потенциально обеспечивающую длительный и стойкий ответ на лечение в данной группе пациентов.

Заключение

Иммунотерапия рака – инновационная терапевтическая стратегия. Лечение селективными моноклональными антителами к PD-1, PD-L1 и (или) CTLA-4 обеспечило революционные результаты у пациентов с КРР с MSI-H/dMMR. По мере интеграции терапии ИИКТ в схемы лечения КРР, их применение как в качестве монотерапии, так и в комбинации будет развиваться и исследоваться. В настоящее время остается больше вопросов, чем ответов, включая время начала лечения, оптимальную последовательность и продолжительность курсов лечения, а также точную оценку ответа на лечение и подходы к лечению нежелательных явлений. Наиболее сложная задача – выявление пациентов из гетерогенной популяции с КРР с MSI-H со специфическими молекулярными и функциональными характеристиками самой опухоли и опухолевого окружения, которые позволят максимально эффективно работать иммунотерапевтическим препаратами.

Список литературы / References

1. Baidoun F, Elshawy K, Elkerai Y, et al. Colorectal Cancer Epidemiology: Recent trends and Impact on Outcomes. *Curr Drug Targets*. 2020;10.2174/138945012199201117115717. DOI: 10.2174/138945012199201117115717.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394–424.
3. Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA et al. Colorectal cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017; 67: 177–193.
4. Heinemann V, Kraemer N, Buchner H et al. Somatic DNA mutations, tumor mutational burden (TMB), and MSI status: Association with efficacy in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) of FIRE-3 (AIO KRK-0306). *J Clin Oncol* 2018; 36: 3591a.
5. Tougeron D, Cohen R, Sueur B et al. A large retrospective multicenter study evaluating prognosis and chemosensitivity of metastatic colorectal cancer with microsatellite instability. *Ann Oncol* 2017; 28 (suppl 5): 533Pa.
6. Marginean EC, Melosky B. Is there a role for programmed death ligand-1 testing and immunotherapy in colorectal cancer with microsatellite instability? Part II – The challenge of programmed death ligand-1 testing and its role in microsatellite instability-high colorectal cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2018; 142: 26–34.
7. Overman MJ, McDermott R, Leach JL et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability high colorectal cancer (CheckMate 142): An open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017; 18: 1182–1191.
8. Das R, Verma R, Szoln M et al. Combination therapy with anti-CTLA-4 and anti-PD-1 leads to distinct immunologic changes in vivo. *J Immunol* 2015; 194: 950–959.
9. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et al. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2017; 377: 1345–1356.
10. Chae YK, Arya A, Iams W et al. Current landscape and future of dual anti-CTLA4 and PD-1/PDL1 blockade immunotherapy in cancer; Lessons learned from clinical trials with melanoma and non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Immunother Cancer* 2018; 6: 39.
11. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2018; 36: 1714–1768.
12. Хакимова Г. Г., Трякин А. А., Хакимов Г. А. Применение ниволумаба при раке толстой кишки с синдромом Линча. Клиническое наблюдение. Злокачественные опухоли. 2020; 10 (1): 41–48.
13. Хакимова Г. Г., Трякин А. А., Хакимов Г. А. The Use of Nivolumab in Colorectal Cancer with Lynch Syndrome. A Case Report. *Malignant Tumours*. 2020; 10 (1): 41–48. [In Russ]. DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-41-48.
14. Лежнин Ю. Н., Христиченко А. Ю., Ратникова Н. М. и др. Клеточная иммунотерапия – современный подход к лечению онкологических заболеваний. Медицинская иммунология. 2018. Т. 20. № 3. С. 313–340.
15. Lezhnin Yu. N., Khristichenko A. Yu., Ratnikova N. M. et al. Cellular immunotherapy: a modern approach to treatment of oncological diseases. DOI: 10.15789/1563-0625-2018-3-313-340.
16. Andre T, Lonardi S, Wong M, et al. Nivolumab + ipilimumab combination in patients with DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high (dMMR/MSI-H) metastatic colorectal cancer (mCRC): first report of the full cohort from CheckMate-142. *J Clin Oncol*. 2018; 36 (4 suppl): abstr 553.
17. Diaz L, Marabelle A, Kim TW, et al. Efficacy of pembrolizumab in phase 2 KEYNOTE-164 and KEYNOTE-158 studies of microsatellite instability high cancers. *Ann Oncol*. 2017; 28 (5 suppl): abstr 386P.
18. Le DT, Kavan P, Kim TW, et al. KEYNOTE-164: Pembrolizumab for patients with advanced microsatellite instability high (MSI-H) colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2018; 36 (15 suppl): abstr 3514.
19. Федянин М. Ю., Гладков О. А., Гордеев С. С., Рыков И. В., Трякин А. А. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки и ректосигмоидного соединения. Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2019 (том 9). С. 324–364.
20. Fedyanin M. Yu., Gladkov O. A., Gordeev S. S., Rykov I. V., Tryakin A. A. et al. Practical guidelines for the drug treatment of colon and rectosigmoid junction cancer. *Malignant tumors. Practical recommendations RUSSCO #3s2, 2019 (Vol. 9)*. P. 324–364.
21. André T, Shi KK, Kim TW, et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2020; 383 (23): 2207–2218. DOI: 10.1056/NEJMoa2017699.
22. Chalabi M, Fanchi LF, Dijkstra KK, et al. Neoadjuvant immunotherapy leads to pathological responses in MMR-proficient and MMR-deficient early-stage colon cancers. *Nat Med*. 2020; 26 (4): 566–576. DOI: 10.1038/s41591-020-0805-8.
23. Simillis C, Singh HK, Afentou T, et al. Postoperative chemotherapy improves survival in patients with resected high-risk Stage II colorectal cancer: results of a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis*. 2020; 22 (10): 1231–1244. DOI: 10.1111/codi.14994.
24. Ji G, Zhang Y, Si X, et al. Biopolymer Immune Implants' Sequential Activation of Innate and Adaptive Immunity for Colorectal Cancer Postoperative Immunotherapy. *Adv Mater*. 2020; e2004559. DOI: 10.1002/adma.202004559.
25. Shulman K, Barnett-Griness O, Friedman V, et al. Outcomes of Chemotherapy for Microsatellite Instable-High Metastatic Colorectal Cancers. *JCO Precis Oncol*. 2018; 2: PO.17.00253. Published 2018 Jul 16. DOI: 10.1200/JCO.17.00253.

Статья поступила / Received 25.01.2021
Получена после рецензирования / Revised 11.03.2021
Принята в печать / Accepted 11.03.2021

Сведения об авторах

Лядова Марина Александровна, к.м.н., зав. отделением химиотерапии¹
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9558-5579>
Нерсесова Татьяна Александровна, врач-онколог¹. ORCID 0000-0002-7853-0349
Федянин Михаил Юрьевич, д.м.н., с.н.с.², доцент кафедры онкологии и гематологии³. SPIN-code: 4381-5628. <https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>

¹ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1 Департамента здравоохранения Москвы», Москва,
²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва
³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

Автор для переписки: Марина Александровна Лядова.
E-mail: dr.lyadova@gmail.com.

Для цитирования: Лядова М. А., Нерсесова Т. А., Федянин М. Ю. Комбинированная иммунотерапия колоректального рака у молодой пациентки с микросателлитной нестабильностью (клинический случай). Медицинский алфавит. 2021; (10): 16–21. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-10-16-21>

About authors

Lyadova Marina A., PhD Med, head of Chemotherapy Dept.¹
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9558-5579>
Nersesova Tatiana A., oncologist². ORCID 0000-0002-7853-0349
Fedyanin Mikhail Yu., DM Sci, chief researcher², associate prof. at Oncology and Hematology Dept.³

¹City Clinical Oncology Hospital No. 1, Moscow, Russia
²National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin, Moscow, Russia
³Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Corresponding author: Lyadova Marina A. E-mail: dr.lyadova@gmail.com.

For citation: Lyadova M. A., Nersesova T. A., Fedyanin M. Yu. Combined immunotherapy of colorectal cancer in young patient with microsatellite instability (clinical case). *Medical alphabet*. 2021; (10): 16–21. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-10-16-21>





**БЕЛЫЕ
НОЧИ**

Петербургский международный
онкологический форум

21-27 июня 2021



Несмотря на эпидемию новой коронавирусной инфекции, каждый из нас продолжает заниматься своим делом — тщательно, настойчиво, хладнокровно, прекрасно зная, что он обязан выполнить задачу по снижению онкологической смертности, которая была поставлена Президентом РФ Владимиром Владимировичем Путиным.

*Беляев Алексей Михайлович, профессор,
директор НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова*

VII Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи 2021»

Больше, чем онкология

220 часов

**уникального научного
контента в прямом эфире**

Сутки

**в режиме
«живой хирургии»**

forum-onco.ru
event@forum-onco.ru
Тел.: +7 (812) 439-95-82



АССОЦИАЦИЯ
ОНКОЛОГОВ
СЕВЕРО-ЗАПАДА



**ФГБУ
НМИЦ ОНКОЛОГИИ**
им. Н.Н. Петрова
Минздрава России

Новый способ диагностики внутрикистозного рака молочной железы

М. И. Арабачян^{1,2}, А. В. Борсуков¹

¹ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Смоленск

²ОГБУЗ «Смоленский областной онкологический клинический диспансер», г. Смоленск

РЕЗЮМЕ

Целью исследования явились разработка и оценка эффективности нового способа диагностики рака в кисте молочной железы, основанного на том, что перед аспирацией содержимого кисты в ее полость вводится озонкислородная смесь в концентрации 5 мкг/мл, которая далее эвакуируется с последующим введением физиологического раствора в количестве 150% исходного объема. Из полученного аспирата после центрифугирования изготавливаются цитологические препараты для микроскопического исследования с целью морфологической верификации диагноза. В статье освещены результаты обследования 67 пациенток с подозрением на внутрикистозный рак молочной железы с применением традиционного и нового методов тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии (ТАПБ). Чувствительность традиционного способа ТАПБ в диагностике данной патологии, по результатам исследования, составила 81,80%, чувствительность новой методики – 97,06% ($p < 0,05$), что доказывает целесообразность применения последней в выявлении рака в кисте молочной железы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ультразвуковая диагностика, киста молочной железы, внутрикистозный рак молочной железы, тонкоигольная аспирационная биопсия.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

New method for diagnostics of intracystic breast cancer

M. I. Arabachyan^{1,2}, A. V. Borsukov¹

¹Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

²Smolensk Regional Oncology Clinical Dispensary, Smolensk, Russia

SUMMARY

The purpose of this research was to develop and evaluate the effectiveness of a new way of cytological diagnosis of breast cancer, based on the premise that before aspiration the cyst contents, an ozone-oxygen mixture at a concentration of 5 ug/ml is introduced into the cyst cavity, then the mixture is evacuated with the subsequent introduction of the saline solution in a quantity of 150% of initial volume. The cytological preparations are made for microscopic examination in order to verify morphologically the diagnosis from the obtained aspirate after centrifugation. The article highlights the results of examination of 67 patients with suspected intracystic breast cancer with usage of traditional and new methods of fine-needle aspiration biopsy. The sensitivity of the traditional method of fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis of this pathology according to the results of the research is 81.80%, the sensitivity of the new method is 97.06% ($p < 0.05$), which proves the expedience of usage of a new method in breast cancer detection.

KEY WORDS: ultrasound diagnostics, breast cyst, intracystic breast cancer, fine needle aspiration biopsy.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является ведущей онкологической патологией у женщин во всем мире и составляет 20,5% среди всех злокачественных новообразований [1]. Несмотря на успехи в лечении, внедрение в клиническую практику современной рентгеновской и ультразвуковой аппаратуры, появление новых методик исследования, смертность от РМЖ продолжает оставаться высокой [2]. В связи с этим несомненный интерес представляют вопросы ранней диагностики данной патологии, улучшающей отдаленные результаты лечения.

Одной из наименее изученных форм РМЖ является внутрикистозный рак [2, 3]. Анализ отечественной и зарубежной литературы свидетельствует о том, что на сегодняшний день нет четкого алгоритма обследования пациенток с подозрением на рак в кисте молочной железы [4]. Недостаточная изученность данной патологии обусловлена ее редкостью. Частота внутрикистозного рака варьирует от 0,3 до 2,2% всех случаев рака молочной железы [4, 5]. Таким образом, изучение клинических

проявлений, особенностей ранней диагностики и лечения пациенток с данной патологией является актуальной проблемой клинической онкологии с научной и практической точки зрения.

Обязательным условием постановки диагноза «рак в кисте молочной железы» является морфологическая верификация. Материал для исследования получают путем тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии (ТАПБ) [5]. Существующий традиционный способ цитологической диагностики кист молочных желез, в том числе с внутрикистозным солидным компонентом, имеет ряд недостатков, уменьшающих его чувствительность. Поэтому нами была разработана новая усовершенствованная методика ТАПБ, которая оказалась более эффективной, чем традиционная.

Цель исследования

Оценка эффективности нового усовершенствованного способа диагностики внутрикистозного РМЖ.

Материалы и методы

В рамках исследования нами были обследованы 67 пациенток с подозрением на внутрикистозный рак молочной железы. Всем женщинам выполнялось физикальное обследование молочных желез и зон регионарного метастазирования, УЗИ молочных желез и аксиллярных областей в В-режиме, ультразвуковая доплерография, компрессионная эластография, эластография сдвиговой волны, рентгеновская маммография, ТАПБ по традиционной и новой методикам, трепан-биопсия (при диаметре внутрикистозного компонента более 1,5 см) и определение уровня онкомаркера СА 15–3. Средний возраст пациенток составлял $50,190 \pm 10,465$ года.

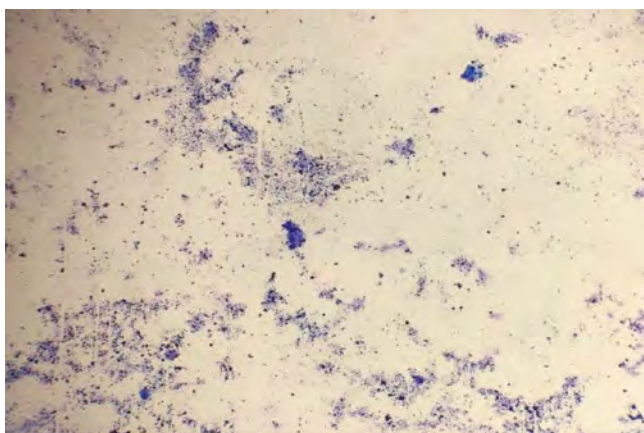


Рисунок 1. Цитограмма содержимого кистозной полости с признаками воспаления, эпителий выстилки с умеренной пролиферацией (окраска по Романовскому, ув. 100×). По результатам послеоперационного гистологического исследования выявлен рак в кисте.



Рисунок 2. Введение иглы в полость кисты с пристеночным компонентом. Ультразвуковое исследование в В-режиме: стрелкой указан кончик пункционной иглы в полости кисты.



Рисунок 3. Введение озонкислородной смеси в полость кисты. Ультразвуковое исследование в В-режиме: стрелкой указан кончик иглы. Объем кисты уменьшен в результате эвакуации 50 % содержимого кистозной полости. После введения озонкислородной смеси в полость кисты перестает визуализироваться солидный пристеночный компонент.

При ТАПБ по традиционной методике мы использовали шприц объемом 20 мл и иглу диаметром 22 G. После обработки поверхности кожи раствором антисептика под ультразвуковым контролем находили очаговое образование, после чего игла вводилась в полость кисты, после чего аспирировалось ее содержимое для последующего цитологического исследования. При наличии пристеночных разрастаний игла вводилась непосредственно в солидный компонент и далее производилась аспирация материала. Перед удалением иглы поршень шприца отпускался, затем она извлекалась, а место пункции прижималось марлевым шариком на 3–5 минут [5, 6].

Затем содержимое шприца переливалось в пробирку и центрифугировалось, после чего выполнялось цитологическое исследование.

Однако описанная традиционная методика ТАПБ кист с пристеночным солидным компонентом имеет два недостатка: в жидком содержимом не всегда присутствуют атипичные клетки, пункция пристеночных разрастаний часто малоэффективна, так как попадание в зону интереса затруднено при его диаметре менее 5 мм. В рамках данного исследования у ряда пациенток с внутрикистозным раком молочной железы при цитологическом исследовании были получены ложноотрицательные результаты (рис. 1). Наличие данных недостатков побудило создать новый усовершенствованный способ ТАПБ (патент RU № 2712055).

Сущность нового способа диагностики заключается в том, что перед аспирацией содержимого в кистозную полость вводится озон, являющийся сильным оксидантом, и быстро некротизирующий наружный слой пристеночного образования, тем самым увеличивая его хрупкость и степень фрагментации, что повышает вероятность выявления в аспирированной жидкости атипичных клеток [7]. Предлагаемый нами способ осуществляется в несколько этапов.

На I этапе выполняется ультразвуковое исследование для выявления в ткани молочной железы кисты с пристеночным солидным компонентом. Затем под ультразвуковым контролем проводится пункция с аспирацией 50 % содержимого кистозной полости с последующим введением озонкислородной смеси в концентрации 5 мкг/мл, дающей частичный некроз поверхностного слоя пристеночного компонента (рис. 2, 3). Через минуту содержимое кисты эвакуируется.

На II этапе вводится избыточное количество физиологического раствора в количестве 150 % исходного объема содержимого кистозной полости, что приводит к формированию турбулентного потока жидкости, отрывающего некротизированную поверхность пристеночного компонента, благодаря чему в последующем в аспирате обнаруживаются неизмененные атипичные клетки (рис. 4).

На III этапе весь объем содержимого кисты удаляется для центрифугирования и последующего цитологического исследования (рис. 5, 6).

Для получения озонкислородной смеси нужной концентрации нами использовалась медицинская озо-

нотерапевтическая установка «УОТА-60–01-Медозон», которая рекомендована к применению в медицинской практике в Российской Федерации с 1996 года (рег. уд. № 29/06050796/1561–01) и включена во Всероссийский реестр медицинской аппаратуры. УОТА-61-01 – это единственная установка, рекомендованная Минздравом России в качестве материально-технического обеспечения озонотерапии (рег. уд. медицинских технологий ФС – 2005/058 и ФС – 2007/014).

Результаты и обсуждение

Пациентки были разделены на две группы в зависимости от способа ТАПБ.

33 пациенткам с внутрикистозным раком молочной железы ТАПБ была выполнена по традиционной методике под ультразвуковым контролем с учетом данных мультипараметрического исследования. 34 пациенткам ТАПБ производилась по новой совершенствованной методике с использованием предварительного введения озонокислородной смеси.

У 18,20% ($n = 6$) пациенток с внутрикистозным раком молочной железы, которым ТАПБ выполнялась по стандартной методике при цитологическом исследовании атипичные клетки обнаружены не были, то есть исследование оказалось ложноотрицательным, у остальных 81,80% ($n = 27$) обнаружены атипичные клетки.

У 97,06% ($n = 33$) пациенток в внутрикистозном раке молочной железы, которым ТАПБ выполнялась по новой методике, при цитологическом исследовании содержимого кистозной полости были обнаружены атипичные клетки.

Таким образом, чувствительность ТАПБ по традиционной методике в диагностике внутрикистозного рака молочной железы составила 81,80%, а чувствительность использования последней с целью улучшения диагностики внутрикистозного рака на дооперационном этапе, что в последующем значительно влияет на ближайшие и отдаленные результаты лечения.

С целью изучения диагностической и прогностической ценности нового метода диагностики рака в кисте молочной железы нами был проведен ROC-анализ. Выявлена статистически значимая связь между обнаружением в содержимом кистозной полости атипичных клеток и диагнозом «рак в кисте».

Площадь под кривой составила 0,984 (95% ДИ: 0,961–0,995), что соответствует отличному качеству классифицирующей способности.

Выводы

1. Существующие недостатки у традиционного способа ТАПБ ограничивают его применение для диагностики внутрикистозного рака молочной железы, так как имеется большая вероятность получения ложноотрицательных результатов, что в дальнейшем приводит к составлению неправильного плана лечения пациенток с данной патологией.
2. Новый метод диагностики рака в кисте молочной железы с использованием озонокислородной смеси оказался более эффективным, чем существующий.

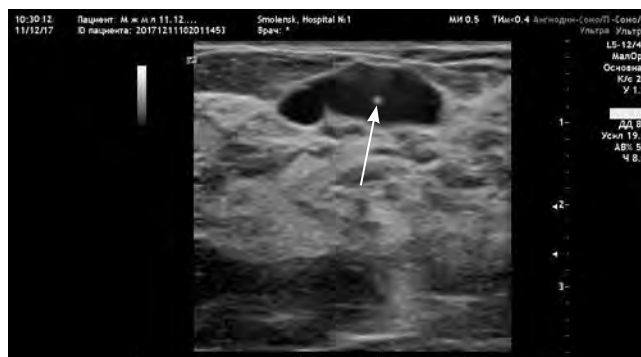


Рисунок 4. Введение избыточного количества физиологического раствора в кистозную полость. Ультразвуковое исследование в В-режиме: стрелкой указан кончик иглы. Определяется постепенное увеличение объема кисты с хаотическим движением эхо-сигналов.



Рисунок 5. Эвакуация содержимого кисты с физиологическим раствором. Ультразвуковое исследование в В-режиме: стрелкой указана стенка спавшейся кистозной полости, пункционная игла не визуализируется.

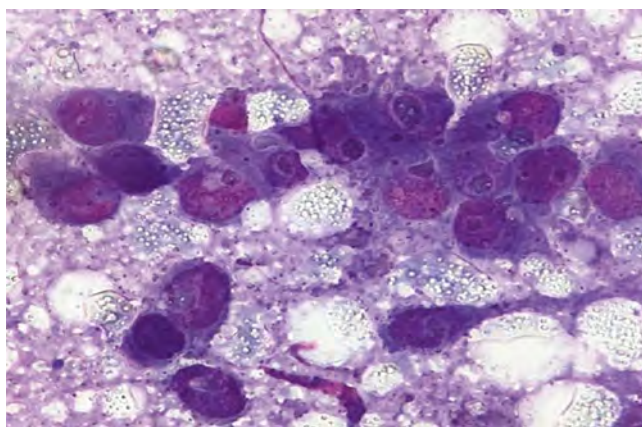


Рисунок 6. Цитограмма рака молочной железы (окраска по Романовскому, ув. 400х). По результатам послеоперационного гистологического исследования диагноз подтвердился.

Чувствительность ТАПБ по традиционной методике составила 81,80%, по новой методике – 97,06% ($p < 0,05$), что доказывает целесообразность применения ТАПБ с использованием озонокислородной смеси с целью улучшения диагностики внутрикистозного рака на дооперационном этапе (AUROC = 0,984; ДИ: 0,960–0,995).

Список литературы / References

1. Каприн А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. 2017. 250 с.
Kaprin A.D. Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity and mortality). M.: MNI OI n.a. P.A. Herzen – a branch of the Federal State Budgetary Institution 'NMIRC' of the Ministry of Health of Russia. 2017. P. 250.

2. Семиглазов В. Ф. Минимальный рак молочной железы (профилактика, выявление, лечение). В. Ф. Семиглазов, А. Г. Веснин, В. М. Моисеенко. М.: Гиппократ, 2017. 240 с.
Semiglazov V.F. Minimal breast cancer (prevention, detection, treatment). V.F. Semiglazov, A.G. Vesnin, V.M. Moiseenko. M.: Hippocrates, 2017. P. 240.
3. Гажонова В.Е. Скрининг рака молочной железы: состояние проблемы и пути решения. В.Е. Гажонова, Н.Н. Виноградова, А.В. Зубаре. Кремлев. медицина. 2017. № 3. С. 6–11.
Gazhonova V.E. Screening of breast cancer: the state of the problem and solutions. V.E. Gazhonova, N.N. Vinogradova, A.V. Zubarev. Kremlin medicine. 2017. V.3. P. 6–11.
4. Dejode M., Sagan C., Campion L. et al. Pure tubular carcinoma of the breast and sentinel lymph node biopsy: A retrospective multi-institutional study of 234 cases. European Journal of Surgical Oncology. 2013. V. 39. P. 248–250.
5. Mucha Dufloth R., Xavier-Júnior J.C., Moraes Neto F.A., Janoti dos Santos K., Schmitt F. Fine needle aspiration cytology of lobular breast carcinoma and its variants. Acta Cytologica. 2015. V. 59. P. 37–42.
6. Волченко Н.Н., Славнова Е.Н., Гладунова З.Д. и др. Цитоморфологическая характеристика дисплазий молочной железы. Российский онкологический журнал. 2006. Т. 1. С. 21.
Volchenko H.H., Slavnova E.N., Gladunova Z.D. and other Cytomorphological characteristics of mammary gland dysplasia. Russian journal of oncology. 2006. T. 1. P. 21.
7. Запирова С.Б. Озонотерапия – современная методика консервативного лечения кист молочной железы. Исследования и практика в медицине. 2015. Т. 2. № 1. С. 81.
Zapirova S.B. Ozone therapy is a modern method of conservative treatment of breast cysts. Research and practice in medicine. 2015. T. 2. N1. P. 81.
8. Diviani S.N., Kardasis N.D. Analysis of the cytological features supporting the diagnosis of lobular breast cancer. Factors associated with equivocal diagnoses. J Buon. 2015. V. 20. P. 40–44.

Статья поступила / Received 04.12.2021
Получена после рецензирования / Revised 10.02.2021
Принята в печать / Accepted 14.02.2021

Сведения об авторах

Арабачян Мариам Иличовна, врач ультразвуковой диагностики¹, врач-онколог²
Борсуков Алексей Васильевич, д.м.н., проф., дир. проблемной НИЛ
«Диагностические исследования и малоинвазивные технологии»¹

¹ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Смоленск

²ОГБУЗ «Смоленский областной онкологический клинический диспансер»,
г. Смоленск

Автор для переписки: Арабачян Мариам Иличовна.
E-mail: arabachyanmaria@mail.ru

About authors

Arabachyan Mariam I., DM, ultrasound diagnost¹, oncologist²
Borsukov Alexey V., DM Sci, prof., director¹

¹Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

²Smolensk Regional Oncology Clinical Dispensary, Smolensk, Russia

Corresponding author: Arabachyan Mariam I. E-mail: arabachyanmaria@mail.ru

Для цитирования: Арабачян, М.И. Борсуков А.В. Новый способ диагностики
внутрикистозного рака молочной железы. Медицинский алфавит. 2021; (10):
23–26. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-10-23-26>

For citation: Arabachyan M.I., Borsukov A.V. New method for diagnostics of
intracystic breast cancer. Medical alphabet. 2021; (10): 23–26. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-10-23-26>



IV МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ ОНКОЛОГИИ И РАДИОТЕРАПИИ

20-24 сентября 2021

Гибридный формат (очно и онлайн)



- | | | | |
|--|---|---|---|
| • Онкогинекология | • Опухоли легкого, пищевода и желудка | • Радиофармпрепараты в диагностике онкологических заболеваний | • Лучевая диагностика в онкологии |
| • Онкомаммология | • Интенсивная терапия и реанимация | • Медицинская визуализация | • Вопросы стадирования |
| • Онкоиммунология | • Фармакоэкономика в онкологии | • Химиотерапия и комбинированное химиолучевое лечение | • Частная онкология |
| • Онкоурология | • Гематология | • Брахитерапия и радионуклидная терапия | • Пациентская секция |
| • Колоректальный рак | • Сестринское дело в онкологической практике | • Протонная и ионная терапия | • Генетика эндокринных опухолей |
| • Опухоли панкреато-дуоденальной области | • Эндоскопическая диагностика и хирургия | • Интервенционная радиотерапия | • Онкоэндокринология и аутоиммунные заболевания |
| • Опухоли костей и мягких тканей | • Симуляционное обучение | • Радиационная гигиена и лучевая безопасность | • Непрерывное медицинское образование |
| • Опухоли головы и шеи | • Сопроводительная терапия онкологических больных | • Фотодинамика в онкологии | |
| • Нейроонкология | • Абдоминальная онкохирургия | • Эндоваскулярная хирургия в онкологии | |
| • Эндоонкология | • Лучевая терапия в онкологии | | |
| • Меланома | | | |
| • Правовые аспекты в онкологии | | | |

Организаторы



www.forum-forlife.ru



*«Дети – не маленькие
взрослые»*



XII

МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС

НЕВСКИЙ РАДИОЛОГИЧЕСКИЙ ФОРУМ

7-10 апреля 2021 г.

Санкт-Петербург

www.spbra.ru

Прогностическая роль факторов системного воспаления в течении плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта

С. И. Кутукова^{1,2}, Н. П. Беляк^{1,3}, Ю. В. Ивасьева^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

²СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург

³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Воспалительный процесс является неотъемлемой частью формирования и развития злокачественного новообразования, в том числе плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта.

Цель исследования. Выявление прогностической роли факторов системного воспаления в периферической крови больных плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта, а также относительных показателей – нейтрофильно-лимфоцитарного (НЛИ), тромбоцито-лимфоцитарного (ТЛИ) и лимфоцито-моноцитарного индексов (ЛМИ) с оценкой их влияния на показатели общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП).

Материалы и методы. Проведено проспективное исследование, в которое включено 165 больных, которым впервые верифицирован плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости рта. Всем пациентам на этапе исходной оценки производился подсчет показателей периферической крови – лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов, тромбоцитов, а также расчет относительных индексов – НЛИ, ТЛИ и ЛМИ как отношения абсолютных значений показателей.

Результаты. Проведенный однофакторный анализ выявил, что негативное влияние на ОВ оказывают: относительное число нейтрофилов $> 61,18\%$ (OR = 0,66; $p = 0,0280$), абсолютное число лимфоцитов $\leq 2,12 \times 10^9/\text{л}$ (OR = 0,65; $p = 0,0025$), относительное число моноцитов $> 9,1\%$ (OR = 0,67; $p = 0,0313$), НЛИ $> 2,30$ (OR = 0,63; $p = 0,0130$) и ЛМИ $\leq 3,47$ (OR = 0,64; $p = 0,0157$). На показатель ВБП при однофакторном анализе значимое негативное влияние оказывали: уровень лейкоцитов периферической крови $\leq 5,23 \times 10^9/\text{л}$ (OR = 0,58; $p = 0,0492$), абсолютное число нейтрофилов $> 2,86 \times 10^9/\text{л}$ (OR = 0,62; $p = 0,0386$), относительное число нейтрофилов $> 61,18\%$ (OR = 0,53; $p = 0,0028$), абсолютное число лимфоцитов $\leq 2,88 \times 10^9/\text{л}$ (OR = 0,55; $p = 0,0097$), относительное число лимфоцитов $\leq 29,71\%$ (OR = 0,52; $p = 0,0006$), абсолютное число эозинофилов $\leq 0,09 \times 10^9/\text{л}$ (OR = 0,55; $p = 0,0244$), относительное число моноцитов $> 6,96\%$ (OR = 0,58; $p = 0,0087$), НЛИ $> 1,74$ (OR = 0,52; $p = 0,0006$), ТЛИ $> 111,39$ (OR = 0,63; $p = 0,0196$) и ЛМИ $\leq 3,71$ (OR = 0,55; $p = 0,0019$). Значимое негативное влияние по результатам многофакторного анализа на ВБП оказывали относительное число моноцитов $> 6,96\%$ и абсолютное число эозинофилов в периферической крови $\leq 0,09 \times 10^9/\text{л}$.

Заключение. Проведенный анализ позволяет рассматривать факторы системного воспаления, регистрируемые в периферической крови, а также относительные индексы, характеризующие уровень эндогенной интоксикации, достоверными дополнительными факторами прогноза течения плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости рта, факторы системного воспаления, нейтрофильно-лимфоцитарный индекс, тромбоцито-лимфоцитарный индекс, лимфоцито-моноцитарный индекс, общая выживаемость, выживаемость без прогрессирования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания. Рег. № НИОКТР AAAA-A18-118122590034-0.

Prognostic role of systemic inflammation in oral cavity squamous cell carcinoma

S. I. Kutukova^{1,2}, N. P. Belyak^{1,3}, Y. V. Ivaskova^{1,2}

¹First Saint Petersburg State Medical University n.a. I. P. Pavlov, Saint Petersburg, Russia

²City Clinical Oncology Centre, Saint Petersburg, Russia

³Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

SUMMARY

Background. The inflammatory is an integral part of the formation and development of malignant neoplasms, including oral cavity squamous cell carcinoma (OSCC).

The aim. Identification of the prognostic role of the factors of systemic inflammation in the peripheral blood of patients with OSCC, as well as the relative indicators: neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) and lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR), with an assessment of their effect on overall survival (OS) and progression-free survival (PFS).

Materials and methods. A prospective study was included 165 patients with OSCC. At the initial assessment, all patients underwent counting of peripheral blood parameters: leukocytes, lymphocytes, monocytes, eosinophils, platelets, as well as calculation of NLR, PLR and LMR.

Results. Due to univariate analysis a negative effect on OS is exerted by: the relative number of neutrophils $> 61.18\%$ (HR = 0.66; $p = 0.0280$), the absolute number of lymphocytes $\leq 2.12 \times 10^9/\text{L}$ (HR = 0.65; $p = 0.0025$), relative number of monocytes $> 9.1\%$ (HR = 0.67; $p = 0.0313$), NLR > 2.30 (HR = 0.63; $p = 0.0130$) and LMR ≤ 3.47 (HR = 0.64; $p = 0.0157$). The PFS in univariate analysis was significantly negatively influenced by: the level of peripheral blood leukocytes $\leq 5.23 \times 10^9/\text{L}$ (HR = 0.58; $p = 0.0492$), the absolute number of neutrophils $> 2.86 \times 10^9/\text{L}$ (HR = 0.62; $p = 0.0386$), the relative number of neutrophils $> 61.18\%$ (HR = 0.53; $p = 0.0028$), the absolute number of lymphocytes $\leq 2.88 \times 10^9/\text{L}$ (HR = 0.55; $p = 0.0097$), relative lymphocyte number 29.71% (HR = 0.52; $p = 0.0006$), absolute number of eosinophils $\leq 0.09 \times 10^9/\text{L}$ (HR = 0.55; $p = 0.0244$), relative number of monocytes $> 6.96\%$ (HR = 0.58; $p = 0.0087$), NLR > 1.74 (HR = 0.52; $p = 0.0006$), PLR > 111.39 (HR = 0.63; $p = 0.0196$) and LMR ≤ 3.71 (HR = 0.55; $p = 0.0019$). According to the results of multivariate analysis, a significant negative effect on PFS was exerted by the relative number of monocytes $> 6.96\%$, and the absolute number of eosinophils in the peripheral blood $\leq 0.09 \times 10^9/\text{L}$.

Conclusion. The analysis allows us to consider the factors of systemic inflammation recorded in the peripheral blood, as well as the NLR, PLR and LMR can serve as reliable additional factors in predicting the course of OSCC.

KEY WORDS: oral cavity squamous cell carcinoma, systemic inflammation, neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, lymphocyte-to-monocyte ratio, overall survival, progression-free survival.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Sources of financing. The work was carried out within the framework of a state assignment. Reg. R&D No. AAAA-A18-118122590034-0.

Злокачественные новообразования слизистой оболочки полости рта занимают значимое место в структуре заболеваемости как в мире, так и России. А результаты анализа структуры заболеваемости в России, ежегодно проводимого МНИОИ имени П. А. Герцена (филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России) достоверно показывают, что смертность от злокачественных новообразований органов головы и шеи (в том числе и слизистой оболочки полости рта), по данным 2018 года, составляет практически 50 % всех впервые выявленных случаев заболевания [1].

В настоящее время крайне активно изучаются различные этиологические факторы, сопровождающие развитие рака слизистой оболочки полости рта, а также оценивается их прогностическая и предиктивная ценность [2, 3]. Однако, к сожалению, до сих пор не выявлено преобладающего фактора прогноза, оценивая который, можно однозначно судить о тенденциях развития заболевания и эффективности применяемых лечебных подходов.

Современной науке достоверно известно, что существует причинно-следственная связь между воспалением, врожденным иммунитетом, а также развитием и течением злокачественных новообразований. Воспалительный процесс, сопровождающий злокачественную опухоль, влияет на многие ее характеристики: потенцирует или, напротив, блокирует прогрессирование, ангиогенез и метастазирование, а также подавляет противоопухолевый иммунитет и значительно влияет на ответ опухоли на лекарственную и лучевую терапии [4, 5]. Воспалительный пул клеток развивающегося новообразования включает разнообразную популяцию лейкоцитов, например нейтрофилы, макрофаги, дендритные клетки, эозинофилы и тучные клетки, а также лимфоциты. В последние десятилетия растет интерес к клинической интерпретации взаимодействий факторов, связанных с воспалением, в различных солидных опухолях. Было доказано, что соотношение нейтрофилов и лимфоцитов периферической крови является независимым прогностическим фактором для выживаемости при различных солидных опухолях, включая рак пищевода, колоректальный рак, гепатоцеллюлярный рак, рак желудка и почечно-клеточный рак [6, 7, 8, 9, 10]. Отношение тромбоцитов к лимфоцитам, основанное на циркулирующих в периферической крови тромбоцитах и лимфоцитах, также оказалось прогностическим фактором при различных солидных опухолях [10, 11].

Недавно было выявлено, что соотношение лимфоцитов и моноцитов также может являться прогностическим фактором при некоторых гематологических злокачественных новообразованиях и солидных опухолях, таких как диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома [12], саркомы мягких тканей [13], рак желудка [9, 10, 14] и рак толстой кишки [15]. Однако доступные исследования, касающиеся изучения прогностического значения показателей периферической крови с расчетом относительных индексов, малочисленны, особенно в отношении плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта, а результаты этих исследований неоднозначны.

Основной целью нашего исследования было выявление прогностической роли факторов системного воспаления, определяемых в периферической крови больных плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта, а также определение прогностической ценности относительных показателей: нейтрофильно-лимфоцитарного, тромбоцито-лимфоцитарного и лимфоцито-моноцитарного индексов с оценкой их влияния на показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования.

Материалы и методы

Для достижения поставленной цели нами проведено проспективное исследование, объектом которого стали 165 больных с впервые верифицированным диагнозом «плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости рта». Все больные впервые обратились в СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» с 2010 по 2019 год для проведения диагностических и лечебных процедур. Общий период наблюдения составил 104 месяца, срез данных о выживаемости пациентов произведен 17.07.2019.

Критерии включения больных в исследование

1. Возможность подписать форму добровольного информированного согласия для участия в исследовании.
2. Возраст, превышающий 18 лет.
3. Гистологическое подтверждение диагноза «плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости рта».

Критерии невключения больных в исследование

1. Наличие воспалительного процесса любой этиологии в течение 14 дней до даты включения в исследование.
2. Прием любых противовоспалительных (в том числе антибактериальных) препаратов в течение 14 дней до даты включения в исследование.
3. Зарегистрированные отдаленные метастазы плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта или наличие второй злокачественной опухоли.

Общая характеристика больных

Исследуемую группу пациентов составили 55 (33,3 %) женщин и 110 (66,7 %) мужчин, средний возраст пациентов составил $59,1 \pm 0,9$ года (95 % ДИ: 57,3–60,9).

У 58 (35,2 %) больных локализация первичного опухолевого очага была в области передней и средней трети языка, у 42 (25,5 %) – слизистой оболочки дна полости рта. Слизистая оболочка альвеолярной части нижней челюсти и крыло-челюстной складки первично была поражена у 14 (8,5 %) больных соответственно, задней трети и корня языка – у 10 (6,1 %), щеки – у 9 (5,5 %) больных. Реже поражались слизистая оболочка альвеолярного отростка верхней челюсти, ретромолярной области и верхнечелюстной пазухи – у 4 (2,4 %) больных. Слизистая оболочка передних отделов мягкого неба первично была поражена у 3 (1,8 %), слизистая оболочка передней небной дужки у 2 (1,2 %) больных, а слизистая оболочка твердого неба – у 1 (0,6 %) пациента.

Таблица 1
Показатели периферической крови

Показатель	Все пациенты (n = 165)			
	Медиана (Me) / среднее (M ± m)	Квартили Q25; Q75	Мин.- макс.	95% ДИ
Лейкоциты: абс. число; × 10 ⁹ /л	7,45	6,13; 9,26	3,50–14,90	7,08–7,89
Нейтрофилы: абс. число; × 10 ⁹ /л отн. число; %	4,32 57,74 ± 0,81	3,27; 5,73 –	1,70–10,51 25,00–86,90	3,92–4,61 56,13–59,87
Лимфоциты: абс. число; × 10 ⁹ /л отн. число; %	2,07 29,78 ± 0,69	1,70; 2,72 –	0,62–6,86 8,20–58,60	1,96–2,30 28,41–31,15
Моноциты: абс. число; × 10 ⁹ /л отн. число; %	0,61 8,65 ± 0,21	0,42; 0,78 –	0,05–1,42 0,50–15,70	0,56–0,66 8,23–9,06
Эозинофилы: абс. число; × 10 ⁹ /л отн. число; %	0,16 2,19	0,10; 0,27 1,30; 3,15	0,00–3,80 0,00–22,40	0,13–0,19 2,00–2,46
Тромбоциты: абс. число; × 10 ⁹ /л	269,00	225,00; 338,25	105,00– 653,00	259,00– 284,14

Таблица 2
Относительные показатели, характеризующие уровень
эндогенной интоксикации

Индекс	Все пациенты (n = 165)			
	Медиана (Me) / среднее (M ± m)	Квартили Q25; Q75	Мин.- макс.	95% ДИ
Нейтрофильно-лимфоцитарный	1,92	1,47; 2,79	0,51–9,60	1,74–2,11
Тромбоцитолимфоцитарный	127,21	100,00; 177,07	20,58–428,10	117,08– 136,05
Лимфоцитомоноцитарный	3,60	2,72; 4,86	1,04–30,28	3,35–3,87

Начальные стадии болезни (0, I и II) были зарегистрированы у 38 (23,0 %) больных (0,6, 6,7 и 15,8 % соответственно). У 22 (13,3 %) больных первично была диагностирована III стадия заболевания, а у более чем половины больных – 88 (53,3 %) – первично зарегистрирована уже стадия IVA. У 17 (10,3 %) больных первичная опухоль была нерезектабельной (T4b) или поражение регионарных лимфатических узлов было более 6 см (N3) (IVB-стадия).

Гистологическое исследование позволило выявить, что у 69 (36,4 %) больных дифференцировка опухоли была высокой (G1), у 55 (33,3 %) – умеренной (GII), а у 16 (9,7 %) – низкой (GIII). Практически в трети всех случаев – 52 (31,5 %) степень дифференцировки не определялась.

В 62 (37,6 %) случаях при гистологическом исследовании был выявлен плоскоклеточный рак с ороговением, в 42 (25,5 %) случаях ороговение отсутствовало, в 9 (5,5 %) случаях ороговение трактовалось как частичное, а в 52 (31,5 %) образце факт ороговения не оценивался.

Оценка факторов системного воспаления

На первом этапе исследования на визите исходной оценки нами проведена оценка следующих показателей периферической крови: уровень лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов и тромбоцитов. На следующем этапе исследования с целью оценки уровня

эндогенной интоксикации нами были рассчитаны и оценены следующие показатели: нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (НЛИ; отношение количества нейтрофилов к лимфоцитам в абсолютных значениях), тромбоцитолимфоцитарный индекс (ТЛИ; отношение количества тромбоцитов к лимфоцитам в абсолютных значениях) и лимфоцитомоноцитарный индекс (ЛМИ; отношение количества лимфоцитов к моноцитам в абсолютных значениях). На завершающем этапе исследования оценена роль изучаемых факторов на показатели выживаемости пациентов.

Методика статистического анализа

Переменные, отражающие признаки, были проанализированы с использованием описательной статистики. Количественные переменные первоначально были оценены на нормальность распределения с помощью теста Шапиро–Уилка. Во всех случаях распределение было нормальным, поэтому их описание производилось с помощью среднего выборочного и ошибки среднего ($M \pm m$). Пороговые значения каждого показателя, а также чувствительность и специфичность прогностических тестов определяли с помощью ROC-анализа. Основными конечными точками исследования явились общая выживаемость пациентов (ОВ), рассчитанная как период времени в месяцах от момента верификации плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта до момента смерти пациента от любой причины, и выживаемость без прогрессирования (ВБП), рассчитанная как время от момента начала лечения плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта до момента регистрации прогрессирования заболевания (локо-регионального или отдаленного). Показатели выживаемости оценивались с помощью построения кривых по методу Каплана–Майера, сравнения кривых выживаемости с использованием log-rank-теста. Все показатели рассчитывались с двусторонним 95 %-ным доверительным интервалом (ДИ) и значением двустороннего p . Статистическая обработка производилась с помощью пакета прикладных программы MedCalc 19.4.1.

Результаты анализа факторов системного воспаления на течение плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта

Анализ показателей периферической крови

В ходе анализа было выявлено, что медиана абсолютного числа лимфоцитов периферической крови у рассматриваемой когорты пациентов составила $7,45 \times 10^9/\text{л}$ [6,13–9,26]. Медиана абсолютного числа нейтрофилов составила $4,32 \times 10^9/\text{л}$ [3,27–5,73]; среднее значение относительного числа нейтрофилов составило $51,74 \pm 0,81 \%$ (95 % ДИ: 56,13–59,87). Медиана абсолютного числа лимфоцитов составила $2,07 \times 10^9/\text{л}$ [1,70–2,72], среднее значение относительного числа лимфоцитов составило $29,78 \pm 0,69 \%$ (95 % ДИ: 28,41–31,15 %). Медиана абсолютного числа моноцитов составила $0,61 \times 10^9/\text{л}$ [0,42–0,78], среднее значение относительного числа моноцитов составило $8,65 \pm 0,21 \%$ (95 % ДИ: 8,23–9,06). Медиана абсолютного числа эозинофилов составила $0,16 \times 10^9/\text{л}$ [0,10–0,27], медиана

относительного числа эозинофилов составила 2,19 % [1,30–3,15]. Медиана количества тромбоцитов составила $269,00 \times 10^9/\text{л}$ [225,00–338,25]. Полученные результаты представлены в *таблице 1*.

Проведенный нами анализ факторов системного воспаления периферической крови больных плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта показал, что, несмотря на тот факт, что все значения и не выходили за пределы референсных границ, крайние их показатели могли значительно отличаться от границ нормы.

Анализ относительных показателей эндогенной интоксикации

Проведенный расчет относительных показателей, характеризующих уровень эндогенной интоксикации организма больного с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта на этапе исходной оценки позволил получить следующие результаты, представленные в *таблице 2*.

Медиана НЛИ составила 1,92 [1,47–2,79]; медиана ТЛИ – 127,21 [100,00–177,07]; медиана МЛИ составила [2,72–4,86].

Проведенная оценка показателей периферической крови больных плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта, а также расчет относительных индексов, характеризующих уровень эндогенной интоксикации, позволили с помощью ROC-анализа определить пороговые значения (cut-off) для каждого показателя в целью оценки их влияния на показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования.

Анализ показателей выживаемости больных плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта в зависимости от факторов системного воспаления

Результаты построения и сравнения кривых выживаемости по методу Каплана–Майера позволили определить, что при рассчитанных с помощью ROC-анализа пороговых значениях значимое влияние на показатели общей выживаемости оказали следующие показатели, представленные в *таблице 3*.

Проведенный однофакторный анализ позволил определить, что негативное влияние на ОВ оказывают: относительное число нейтрофилов $> 61,18\%$ (ОР = 0,66; 95 % ДИ: 0,44–0,98; $p = 0,0280$), абсолютное число лимфоцитов $\leq 2,12 \times 10^9/\text{л}$ (ОР = 0,65; 95 % ДИ: 0,45–0,93; $p = 0,0025$), относительное число моноцитов $> 9,1\%$ (ОР = 0,67; 95 % ДИ: 0,46–0,98; $p = 0,0313$), НЛИ $> 2,30$ (ОР = 0,63; 95 % ДИ: 0,42–0,93; $p = 0,0130$) и ЛМИ $\leq 3,47$ (ОР = 0,64; 95 % ДИ: 0,44–0,93; $p = 0,0157$).

На выживаемость без прогрессирования значимое влияние оказали практически все показатели системного иммунитета, определяемые в ходе исследования в периферической крови пациентов, за исключением уровня тромбоцитов, абсолютного числа моноцитов и числа эозинофилов. Результаты анализа выживаемости без прогрессирования на основании оценки значимых показателей представлены в *таблице 4*.

На показатель ВБП при проведенном однофакторном анализе значимое негативное влияние оказывали: уровень лейкоцитов периферической крови $\leq 5,23 \times 10^9/\text{л}$ (ОР = 0,58;

Таблица 3
Результаты однофакторного анализа значимого влияния показателей системного иммунитета на общую выживаемость

Показатель: порог отсечения	Медиана (мес) (95% ДИ)	Отношение риска (HR) (95% ДИ)	p-value (лог-ранк-тест)
Нейтрофилы, %: $\leq 61,18$ $> 61,18$	27,0 (17,0–40,5) 16,5 (12,0–104,0)	0,66 (0,44–0,98)	0,0280
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$: $> 2,12$ $\leq 2,12$	38,5 (16,0–66,0) 17,5 (14,5–104,0)	0,65 (0,45–0,93)	0,0225
Лимфоциты, %: $> 28,8$ $\leq 28,8$	35,0 (17,5–58,0) 16,5 (13,0–104,0)	0,63 (0,43–0,91)	0,0115
Моноциты, %: $\leq 9,1$ $> 9,1$	22,0 (15,5–58,0) 17,5 (14,5–104,0)	0,67 (0,46–0,98)	0,0313
Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс: $\leq 2,30$ $> 2,30$	27,0 (17,5–40,5) 15,0 (11,0–104,0)	0,63 (0,42–0,93)	0,0130
Лимфоцито-моноцитарный индекс: $> 3,47$ $\leq 3,47$	26,5 (17,0–50,0) 17,5 (13,5–104,0)	0,64 (0,44–0,93)	0,0157

95 % ДИ: 0,34–0,99; $p = 0,0492$), абсолютное число нейтрофилов $> 2,86 \times 10^9/\text{л}$ (ОР = 0,62; 95 % ДИ: 0,36–0,99; $p = 0,0386$), относительное число нейтрофилов $> 61,18\%$ (ОР = 0,53; 95 % ДИ: 0,35–0,81; $p = 0,0028$), абсолютное число лимфоцитов $\leq 2,88 \times 10^9/\text{л}$ (ОР = 0,55; 95 % ДИ: 0,35–0,87; $p = 0,0097$), относительное число лимфоцитов $\leq 29,71\%$ (ОР = 0,52; 95 % ДИ: 0,35–0,76; $p = 0,0006$), абсолютное число эозинофилов $\leq 0,09 \times 10^9/\text{л}$ (ОР = 0,55; 95 % ДИ: 0,33–0,93; $p = 0,0244$), относительное число моноцитов $> 6,96\%$ (ОР = 0,58; 95 % ДИ: 0,38–0,87; $p = 0,0087$), НЛИ $> 1,74$ (ОР = 0,52; 95 % ДИ: 0,35–0,75; $p = 0,0006$), ТЛИ $> 111,39$ (ОР = 0,63; 95 % ДИ: 0,43–0,93; $p = 0,0196$) и ЛМИ $\leq 3,71$ (ОР = 0,55; 95 % ДИ: 0,38–0,80; $p = 0,0019$).

На следующем этапе нашего исследования все факторы, оказавшие влияние на показатели выживаемости в ходе однофакторного анализа, были проанализированы при построении многофакторной модели Кокса.

При анализе зависимости общей выживаемости от факторов, показавших достоверное влияние при однофакторном анализе, построенная модель Кокса в целом была достоверна ($p = 0,0255$); качество построенной модели можно признать хорошим (AUC = 0,713; 95 % ДИ: 0,637–0,781). Однако ни один из составляющих модель факторов не обладает достаточной прогностической мощностью: возможно говорить лишь о наличии уве-

Таблица 4
Результаты однофакторного анализа значимого влияния показателей периферической крови на выживаемость без прогрессирования

Показатель: порог отсечения	Медиана (мес) (95% ДИ)	Отношение риска (HR) (95% ДИ)	p-value (лог-ранк тест)
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$: > 5,23	12,0 (9,5–13,0)	0,58 (0,34–0,99)	0,0492
$\leq 5,23$	55,0 (11,0–55,0)		
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$: $\leq 2,86$	23,0 (9,0–55,0)	0,61 (0,36–0,99)	0,0386
> 2,86	12,0 (9,5–13,0)		
Нейтрофилы, %: $\leq 61,18$	13,0 (11,0–23,0)	0,53 (0,35–0,81)	0,0028
> 61,18	11,5 (7,0–12,5)		
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$: > 2,88	30,5 (13,0–33,0)	0,55 (0,35–0,87)	0,0097
$\leq 2,88$	11,5 (9,0–12,5)		
Лимфоциты, %: > 29,71	20,5 (11,5–55,0)	0,52 (0,35–0,76)	0,0006
$\leq 29,71$	11,0 (8,0–12,0)		
Эозинофилы, $\times 10^9/\text{л}$: > 0,09	12,5 (11,0–18,0)	0,55 (0,33–0,93)	0,0244
$\leq 0,09$	10,0 (7,5–12,5)		
Моноциты, %: $\leq 6,96$	27,0 (12,0–30,5)	0,58 (0,38–0,87)	0,0087
> 6,96	11,5 (9,0–12,5)		
Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс: $\leq 1,74$	23,0 (12,0–55,0)	0,52 (0,35–0,75)	0,0006
> 1,74	11,0 (8,5–12,0)		
Тромбоцито-лимфоцитарный индекс: $\leq 111,39$	13,0 (9,0–33,0)	0,63 (0,43–0,93)	0,0196
> 111,39	12,0 (9,5–13,0)		
Лимфоцито-моноцитарный индекс: > 3,71	20,5 (9,0–55,0)	0,55 (0,38–0,80)	0,0019
$\leq 3,71$	11,5 (9,0–12,0)		

ренной тенденции негативного влияния на ОВ уровня относительного показателя моноцитов периферической крови, большего 9,1 % (рис. 1).

При анализе выживаемости без прогрессирования общая прогностическая модель была достоверна ($p = 0,0005$), причем качество модели было очень хорошим ($\text{AUC} = 0,801$; 95 % ДИ: 0,731–0,860). Значимое негативное влияние в данной модели оказывали относительное число моноцитов, большее 6,96 %, и абсолютное число эозинофилов в периферической крови, меньшее или равное $0,09 \times 10^9/\text{л}$ (рис. 2, 3).

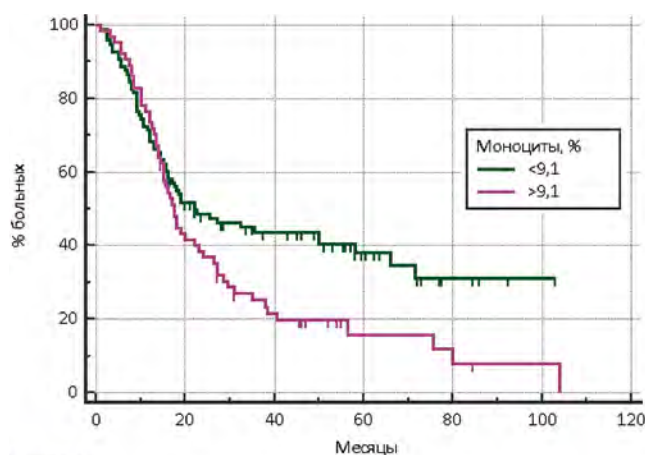


Рисунок 1. Общая выживаемость больных плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта в зависимости от относительного числа моноцитов периферической крови (пороговое значение = 9,1 %).

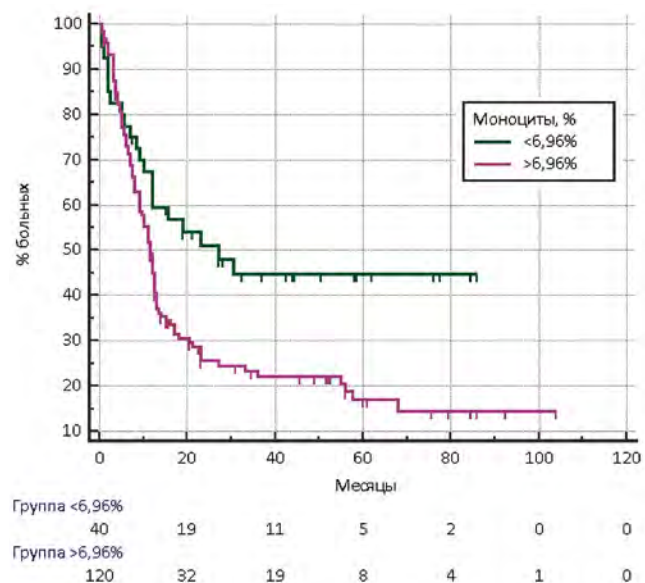


Рисунок 2. Выживаемость без прогрессирования больных плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта в зависимости от относительного числа моноцитов периферической крови (пороговое значение = 6,96 %).

Обсуждение

При изучении факторов системного воспаления у пациентов с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта была выявлена достоверная прогностическая ценность показателей, определяемых в периферической крови больных, анализ которых может дать нам информацию о возможном течении опухолевого процесса. Практически нет исследований, изучающих эти прогностические показатели в когорте больных плоскоклеточным раком полости рта. И ни в одном исследовании не определялось пороговое значение показателей, отклонение от которого свидетельствовало бы о негативном прогнозе течения заболевания.

В нашем исследовании мы определили пороговые значения для всех изучаемых показателей периферической крови и относительных индексов с помощью

ROC-анализа. И несмотря на то что ни одна из построенных моделей не обладала достаточным показателем AUC, чтобы быть признанной хорошей и очень хорошей, возможными достоверными прогностическими факторами можно было рассматривать относительное число моноцитов при оценке его влияния на ОВ пациентов и относительное число нейтрофилов, абсолютное и относительное число лимфоцитов, а также отклонение абсолютного числа эозинофилов от референсной нормы при анализе ВБП. Анализ относительных индексов показал, что при оценке их влияния на ОВ внимание следует уделять тромбоцито-лимфоцитарному индексу, а при изучении влияния на ВБП – всем изучаемым относительным показателям (НЛИ, ТЛИ, ЛМИ). Столь детальное изучение прогностической ценности показателей периферической крови и относительных индексов с расчетом пороговых значений в литературе представлено в единичных источниках [16]. В исследовании А. Rassouli с соавт. [17] анализ 273 больных плоскоклеточным раком органов головы и шеи показал, что $\text{НЛИ} \leq 3,0$ и $\text{ТЛИ} > 170$ ассоциировано с высоким риском смерти пациентов, а $\text{НЛ} \geq 4,2$ ассоциирован с высоким риском прогрессирования. Н. Li-Hui с соавт. [6] в 2015 году представил результаты анализа показателей системного иммунитета у 218 больных плоскоклеточным раком пищевода и определил, что пороговым значением для НЛИ является 2,60 (в нашем исследовании – 2,30 при анализе общей выживаемости и 1,74 – при анализе выживаемости без прогрессирования), для ТЛИ – 244 (135,20 и 111,39 соответственно, что практически в два раза ниже порогового значения Н. Li-Hui), а для ЛМИ – 2,57 (что значительно меньше, чем в нашем исследовании: 3,47 и 3,71 соответственно). Кроме того, ученые показали, что высокий уровень НЛИ и ТЛИ являются негативными факторами влияния как на общую, так и на выживаемость без прогрессирования, а ЛМИ, по результатам многофакторного анализа, является единственным достоверным прогностическим фактором. В исследовании U. M. Jarrod-Ferrer с соавт. 2019 года [18] представлены результаты анализа данных 215 больных плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта, в котором определено, что НЛИ (пороговое значение 3,0), ТЛИ (пороговое значение 66,0) и ЛМИ (пороговое значение 2,6) являются факторами, влияющими на общую выживаемость пациентов (по результатам однофакторного анализа), а в многофакторной модели свою прогностическую роль играет только ТЛИ.

Наше исследование достоверно показало, что относительное число нейтрофилов 61,18%, абсолютное число лимфоцитов $\leq 2,12 \times 10^9/\text{л}$, относительное число моноцитов $> 9,1\%$, НЛИ $> 2,30$ и ЛМИ $\leq 3,47$ негативно влияют на ОВ пациентов по результатам однофакторного анализа, а относительный уровень моноцитов периферической крови больше 9,1% может быть признан неблагоприятным фактором и по результатам многофакторного анализа. На ВБП негативное влияние оказывают уровень лейкоцитов периферической крови $\leq 5,23 \times 10^9/\text{л}$, абсолютное число нейтрофилов $> 2,86 \times 10^9/\text{л}$, относительное число

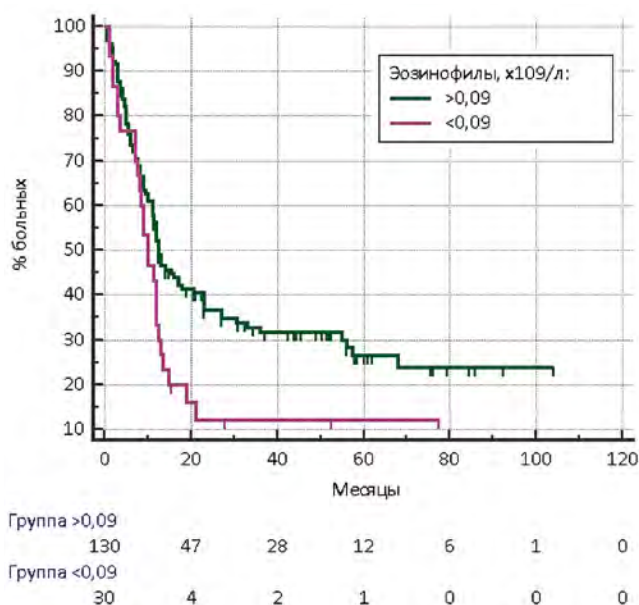


Рисунок 3. Выживаемость без прогрессирования больных плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта в зависимости от абсолютного числа эозинофилов периферической крови (пороговое значение = $0,09 \times 10^9/\text{л}$).

нейтрофилов $> 61,18\%$, абсолютное число лимфоцитов $\leq 2,88 \times 10^9/\text{л}$, относительное число лимфоцитов $\leq 29,71\%$, абсолютное число эозинофилов $\leq 0,09 \times 10^9/\text{л}$, относительное число моноцитов $> 6,96\%$, НЛИ $> 1,74$, ТЛИ $> 111,39$ и ЛМИ $\leq 3,71$ по результатам однофакторного анализа, причем относительное число моноцитов $> 6,96\%$ и абсолютное число эозинофилов в периферической крови $\leq 0,09 \times 10^9/\text{л}$ подтвердили свое негативное влияние на ВБП и в многофакторном анализе.

Заключение

Таким образом, проведенное нами исследование на значительном клиническом материале достоверно показало, что изучаемые показатели системного иммунитета и относительные показатели, характеризующие уровень эндогенной интоксикации организма больного плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта, могут быть использованы как эффективные дополнительные факторы прогноза течения заболевания, влияющие на ОВ и ВБП как на этапе исходной оценки при планировании инициального лечебного комплекса, так и на различных этапах лечения и первичной опухоли и рецидива заболевания.

Список литературы / References

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. илл. 236 с. ISBN 978–5–85502–250–6.
The status of cancer care for the population of Russia in 2018. Ed. HELL. Kaprina, V. V. Starinsky, G. V. Petrova. M.: MNI them. P. A. Herzen – a branch of the Federal State Budgetary Institution Scientific Research Center for Radiology of the Russian Ministry of Health, 2019. ill. 236 p. ISBN 978–5–85502–250–6.
2. Кутукова С.И., Чухловин А.Б., Яременко А.И., Беляк Н.П., Ивасюкова Ю.В., Разумова А.Я., Ермакова Т.С. Анализ выживаемости больных плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта в условиях ассоциации с ДНК основных типов онкогенных вирусов. Фарматека 2020. 27 (7). – С. 62–68.
Kutukova S.I., Chukhlovina A.B., Yaremenko A.I., Belyak N.P., Ivaskova Y.V., Razumova A.Y., Ermakova T.S. Survival analysis of patients with squamous cell carcinoma of the oral mucosa in association with DNA of the main types of oncogenic oral viruses. Pharmateca 2020. 27 (7). P. 62–68.

3. Кирьянов С.А., Левина Т.А., Поляков А.П., Ребрикова И.В., Мурашко Д.А., Коноплева М.В., Семенов Т.А., Сулов А.П. Выявление геномной ДНК вируса Эпштейна-Барр в тканях рака слизистой оболочки полости рта росс-сийских пациентов. Вопросы вирусологии. 2019. 64(3). С. 112–117. <https://doi.org/10.18821/0507-4088-2019-64-3-112-117>
Kiryanov S.A., Levina T.A., Polyakov A.P., Rebrikova I.V., Murashko D.A., Konopleva M.V., Semenenko T.A., Suslov A.P. Detection of Epstein-Barr virus genome in oral cavity squamous cell carcinoma samples of Russian patient. Problems of Virology, Russian journal. 2019; 64 (3): 112–117. <https://doi.org/10.18821/0507-4088-2019-64-3-112-117> (In Russ.)
4. Mantovani A, Allavena P, Sica A, et al. Cancer-related inflammation. Nature. 2008. 454. P. 436–44.
5. Colotta F., Allavena P., Sica A, et al. Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability. Carcinogenesis. 2009. 30. P. 107–81.
6. Liu-Hui H., Yi-Bin J., Qing-Xu S. et al. Prognostic Significance of Preoperative Lymphocyte-Monocyte Ratio in Patients with Resectable Esophageal Squamous Cell Carcinoma. Asian Pac J Cancer Prev, 16 (6), 2245–2250. DOI: <http://dx.doi.org/10.7314/APJCP.2015.16.6.2245>
7. Shariha RZ, Halazun KJ, Mirza F, et al. Elevated preoperative neutrophil: lymphocyte ratio as a predictor of postoperative disease recurrence in esophageal cancer. Ann Surg Oncol. 2011. 18. P. 3362–9.
8. Templeton AJ, McNamara MG, Seruga B, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors. Cancer Inst. 2014. 106. P. 124.
9. Хакимова Г.Г., Заботина Т.Н., Трякин А.А. и др. Анализ системного иммунитета и воспаления в прогнозе аденокарциномы желудка. Успехи молекулярной онкологии. 2020. 7 (1). С. 38–46. DOI: 10.17650/2313-805X-2020-7-1-38-46.
Khakimova G.G., Zabolina T.N., Tryakin A.A. et al. Analysis of systemic immunity and inflammation in the prognosis of gastric adenocarcinoma. Advances in Molecular Oncology. 2020. 7 (1). P. 38–46. (In Russ.)
10. Кутукова С.И., Беляк Н.П., Раскин Г.А. и др. Системное воспаление и иммунологическое микроокружение в прогнозе течения солидных опухолей. Злокачественные опухоли. 2019. 9 (1). С. 29–37. DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-1-29-37.
Kutukova S.I., Belyak N.P., Raskin G.A. et al. Systemic inflammation and immunological microenvironment as prognostic factors of solid tumors. Malignant Tumors 2019; 9 (1): 29–37. (In Russ.)
11. Templeton A.J., Ace O., McNamara M.G. et al. Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2014. 23. P. 1204–12.
12. Li Y.L., Gu K.S., Pan Y.Y. et al. Peripheral blood lymphocyte/monocyte ratio at the time of first relapse predicts outcome for patients with relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. BMC Cancer. 2014. 14. P. 341.
13. Szkander J., Gerger A., Liegl-Atzwanger B. et al. The lymphocyte/monocyte ratio predicts poor clinical outcome and improves the predictive accuracy in patients with soft tissue sarcomas. Int. J. Cancer. 2014. 135. P. 362–70.
14. Zhou X., Du Y., Xu J. et al. The preoperative lymphocyte to monocyte ratio predicts clinical outcomes in patients with stage II/III gastric cancer. Tumour Biol. 2014. 35. P. 11659–66.
15. Stofz M, Pichler M, Absenger G, et al (2014). The preoperative lymphocyte to monocyte ratio predicts clinical outcome in patients with stage III colon cancer. Br. J. Cancer. 2014. 110. P. 435–40.
16. Grimm M., Rieth J., Hoefert S. et al. Standardized pretreatment inflammatory laboratory markers and calculated ratios in patients with oral squamous cell carcinoma. Eur. Arch. Otorhinolaryngol. 2016. 273 (10). P. 3371–84. DOI: 10.1007/s00405-016-3950-4. Epub 2016 Feb 29.
17. Rassoul A., Saliba J., Castano R. et al. Systemic inflammatory markers as independent prognosticators of head and neck squamous cell carcinoma. Head Neck. 2015 Jan. 37 (1). P. 103–10. DOI: 10.1002/hed.23567. Epub 2014 Apr 15.
18. Jaroid-Ferres U.M., Arbones-Mainar J.M., Gavin-Clavero A. et al. Are comorbidities associated with overall survival in patients with oral squamous cell carcinoma? J. Oral Maxillofac. Surg. 2019. 77 (9). P. 1906–1914. DOI: 10.1016/j.joms.2019.03.007.

Статья поступила / Received 22.01.2021
Получена после рецензирования / Revised 13.02.2021
Принята в печать / Accepted 16.02.2021

Личный вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: С.И. Кутукова, Н.П. Беляк
Сбор и обработка материала: С.И. Кутукова, Ю.В. Иваськова, Н.П. Беляк
Статистическая обработка данных: С.И. Кутукова
Написание текста: С.И. Кутукова, Н.П. Беляк
Редактирование: Ю.В. Иваськова, С.И. Кутукова

Ставя под статью свою подпись, автор тем самым передает редакции право на ее издание, гарантирует ее оригинальность и удостоверяет, что ни сама статья, ни рисунки к ней не были опубликованы ранее и не посланы для публикации в другие издания. При определении авторства рекомендуется руководствоваться критериями ICMJE.

Сведения об авторах

С.И. Кутукова, к.м.н., доцент кафедры стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии¹; врач-онколог отделения № 11 (химиотерапевтическое)². E-mail: dr.s.kutukova@gmail.com.
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2221-4088>
Н.П. Беляк, к.м.н., ассистент кафедры онкологии медицинского факультета³, врач-онколог отделения № 11 (химиотерапевтическое)².
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0402-6067>
Ю.В. Иваськова, ассистент кафедры стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии¹, врач-онколог отделения № 7 (опухолей головы и шеи)².
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0814-7640>

About authors

S.I. Kutukova, PhD Med, associate prof. at Dept of Surgical and Maxillofacial Surgery Dentistry¹, oncologist at Dept No. 11 (Chemotherapy)².
E-mail: dr.s.kutukova@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2221-4088>
N.P. Belyak, PhD Med, assistant at Dept of Oncology, Faculty of Medicine³, oncologist at Dept No. 11 (Chemotherapy)².
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0402-6067>
Yu.V. Ivaskova, assistant at Dept of Surgical and Maxillofacial Surgery Dentistry¹, oncologist at Dept No. 7 (Head and Neck Tumors)².
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0814-7640>

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург
²СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург
³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург

Автор для переписки: Кутукова Светлана Игоревна. E-mail: dr.s.kutukova@gmail.com.

¹First Saint Petersburg State Medical University n.a. I.P. Pavlov, Saint Petersburg, Russia

²City Clinical Oncology Centre, Saint Petersburg, Russia

³Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Kutukova Svetlana I. E-mail: dr.s.kutukova@gmail.com.

Для цитирования: Кутукова С.И., Беляк Н.П., Иваськова Ю.В. Прогностическая роль факторов системного воспаления в течении плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта. Медицинский алфавит. 2021; (10): 28–34. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-10-28-34>

For citation: Kutukova S.I., Belyak N.P., Ivaskova Y.V., 2021. Prognostic role of systemic inflammation in oral cavity squamous cell carcinoma. Medical alphabet. 2021; (10): 28–34. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-10-28-34>

«Персональный помощник» заработал во всех округах Москвы

Проект «Персональный помощник» для пациентов с подозрением на онкологические заболевания или с подтвержденным диагнозом заработал во всех административных округах столицы.

В его рамках за каждым пациентом закрепляется специалист центров госуслуг «Мои документы». Он сопровождает пациента и помогает с записью на прием к врачу, сообщает о дате визита, контролирует правильное ведение медицинской документации и решает текущие проблемы заболевшего человека.

О возможности сопровождения персональным помощником пациенту сообщают при первичном направлении к врачу-онкологу в поликлинику. Если человек согласился на получение услуги, то ему выдается карточка с именем и контактами помощника, с которым можно общаться напрямую. Он сопровождает заболевшего на всех этапах согласно индивидуальному плану его лечения.

Проект реализуется в рамках нового московского стандарта оказания онкологической помощи. На базе крупнейших городских стационаров организовано шесть многопрофильных онкологических центров с полным спектром клинических возможностей. В них входят диагностика, хирургическое лечение, лекарственная терапия и диспансерное наблюдение. Таким образом, все этапы оказания специализированной помощи проходят в структуре одной медицинской организации.

Источник: mos.ru.

Клинический случай рака желудка у пациентки с наследственным BRCA-ассоциированным раком яичников

Р. Р. Фаисханова¹, Д. Д. Сакаева²

¹ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Минздрава Республики Башкортостан», г. Уфа

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа

РЕЗЮМЕ

Обнаружение опухолевидных образований в области придатков матки при диспансерном наблюдении у пациенток, перенесших лечение по поводу злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта, чаще наталкивает на мысль о метастатическом поражении яичников (метастаз Крукенберга). Весьма важным является сбор анамнестических данных, а именно факт наследственной отягощенности. Признано, что одним из основных показаний для молекулярно-генетического тестирования для выявления мутаций в генах BRCA1, BRCA2 является наследственная отягощенность, то есть наличие семейного анамнеза онкологических заболеваний. Онкологическая отягощенность личного анамнеза, подразумевающая развитие полинеоплазий, реже принимается во внимание онкологами, хотя является одной из важнейших характеристик наследственного рака яичников. Чаще всего при BRCA-ассоциированном раке яичников встречаются рак молочной, поджелудочной желез у самой пациентки (полинеоплазии) или у ближайших родственников по женской и мужской линиям. Риск развития рака желудка крайне низкий у пациентов – носителей мутаций в генах BRCA1. Для рака желудка характерны мутации в других генах. В статье представлен редкий случай первично-множественного метастатического рака желудка и BRCA1-ассоциированного рака яичников. У пациентки, перенесшей радикальное лечение по поводу рака желудка, через 3 года выявлен рецидив в области пищевода-желудочного анастомоза. По поводу рецидива в плановом порядке была произведена экстирпация желудка с трансплантацией с эзофагогастроанастомозом с одномоментной реконструкцией – пластикой толстой кишки. По истечении 10 лет после второй операции у пациентки выявлен рак яичников. Учитывая полученный послеоперационный гистологический ответ по яичнику (серозная аденокарцинома), отягощенный семейный и личный анамнез, пациентке проведено молекулярно-генетическое исследование с целью выявления герминальных мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 методом полимеразно-цепной реакции. Для детекции мутаций использовалась стандартная диагностическая панель, позволяющая проводить анализ мутаций, наиболее часто встречающихся на территории РФ. По результатам исследования у пациентки была выявлена мутация 5382insC в гене BRCA1. Пациентка является претендентом на получение PARP-ингибиторов, которые широко используются в качестве поддерживающей терапии не только наследственного рака яичников, но также нашли применение в лечении пациентов с идентифицированными соматическими мутациями в генах BRCA1 и BRCA2, что позволит увеличить продолжительность жизни и улучшить результаты лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: наследственный рак яичников, BRCA1-, BRCA2-мутации, полинеоплазии, рак желудка, молекулярно-генетическое тестирование, ПЦР-диагностика, PARP-ингибиторы.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования: гранты.

Clinical case of gastric cancer in patient with hereditary BRCA-associated ovarian cancer

R. R. Faiskhanova¹, D. D. Sakaeva²

¹Republican Clinical Oncological Dispensary, Ufa, Bashkortostan

²Bashkirian State Medical University, Ufa, Russia

SUMMARY

The detection of tumor-like formations in the area of the uterine appendages during dispensary observation in patients who have undergone treatment for malignant neoplasms of the gastrointestinal tract often suggests metastatic lesions of the ovaries (Krukenberg metastasis). It is very important to collect anamnestic data, namely the fact of hereditary burden. It is recognized that one of the main indications for molecular genetic testing for the detection of mutations in the BRCA1, BRCA2 genes is hereditary burden, that is, the presence of a family history of cancer. Oncological burden of personal history, implying the development of polyneoplasias, is less often taken into account by oncologists, although it is one of the most important characteristics of hereditary ovarian cancer. Most often, with BRCA-associated ovarian cancer, breast cancer, pancreatic cancer occurs in the patient herself (polyneoplasia) or in close female and male relatives. The risk of developing stomach cancer is extremely low in patients with mutations in the BRCA1 genes. Stomach cancer is characterized by mutations in other genes. The article presents a rare case of multiple primary metachronous gastric cancer and BRCA1-associated ovarian cancer. In a patient who underwent radical treatment for stomach cancer, after 3 years, a relapse in the region of the esophageal-gastric anastomosis was revealed. Regarding the recurrence, extirpation of the gastric transplant with esophagogastric anastomosis with one-stage reconstruction – colon plastic surgery was performed in a planned manner. 10 years after the second operation, the patient was diagnosed with ovarian cancer. Taking into account the obtained postoperative historesponse for the ovary (serous adenocarcinoma), aggravated family and personal history, the patient underwent a molecular genetic study in order to identify germline mutations in the BRCA1 and BRCA2 genes by the polymerase chain reaction method. For the detection of mutations, a standard diagnostic panel was used, which makes it possible to analyze the mutations most common in the Russian Federation. According to the results of the study, the patient was found to have a 5382insC mutation in the BRCA1 gene. The patient is a candidate for PARP inhibitors, which are widely used as maintenance therapy not only for hereditary ovarian cancer, but also have found application in the treatment of patients with identified somatic mutations in the BRCA1 and BRCA2 genes, which will increase life expectancy and improve treatment results.

KEY WORDS: hereditary ovarian cancer, BRCA1-, BRCA2-mutations, polyneoplasias, stomach cancer, molecular genetic testing, PCR diagnostics, PARP inhibitors.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Funding source: grants.

Актуальность

Несмотря на доказанный многочисленными исследованиями факт, что подавляющее большинство опухолей человека не являются наследственными, имеется определенная прямая связь между наследственностью и развитием первично-множественных опухолей (полинеоплазий) [1].

Первично-множественные злокачественные опухоли – это два и более злокачественных новообразования, возникающих синхронно или метакронно у одного и того же больного. Они представляют собой разнообразную группу опухолей различного генеза, локализующихся в одном или нескольких органах, независимых друг от друга. Новообразования могут иметь как одинаковый, так и отличный от первой опухоли гистотип [2, 3].

Риск развития вторых и последующих злокачественных новообразований у пациентов с уже диагностированным раком, по данным G. Newell, *et al.* (1975), выше примерно в 1,3 раза по сравнению с пациентами, у которых ранее не был установлен диагноз рака [4]. Установлено, что риск развития последующих опухолей увеличивается с развитием опухоли второй локализации.

Наиболее изучены полинеоплазии у пациентов с идентифицированными мутациями в генах-супрессорах *BRCA1* и *BRCA2*. Необходимо отметить, что как раз наличие первично-множественных опухолей у пациентов с эпителиальным раком яичников является одним из прямых показаний для молекулярного исследования пробандов на носительство мутаций в вышеуказанных генах. Мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2* приводят прежде всего к женским онкологическим заболеваниям эстроген-чувствительных органов-мишеней [5]. Однако, по данным Любченко *et al.* (2005), у носителей *BRCA1*- и *BRCA2*-мутаций имеется также вероятность возникновения рака желудка, толстой кишки, эндометрия, поджелудочной железы, меланомы кожи, мочевого пузыря, опухолей головы и шеи, что необходимо учитывать при медико-генетическом консультировании и наблюдении пациентов-носителей [6].

Наиболее изученной в наследственном раке желудка является герминальная мутация CDH1. В литературе описаны различные варианты мутаций, такие как укорочение, делеция, вставка, сайт сплайсинга, миссенс-мутации. Носительство мутации приводит к развитию рака желудка с предполагаемым риском более 80% [7].

Применительно к раку желудка могут быть отнесены наследственные синдромы Ли-Фраумени и синдром Линча. По данным литературы, реже наследственный рак желудка обусловлен мутациями в генах *CTNNA1*, *STK11*, *BRCA2*, еще реже – в гене *BRCA1*.

Мультицентровый анализ 20 центров Западной Европы и Северной Америки показал, что относительный риск (ОР) развития рака желудка у носителей *BRCA2*-мутации составляет 2,59 (доверительный интервал [ДИ]: 1,46–4,61) [8].

Было проведено крупное когортное исследование по изучению относительных рисков развития у носителей *BRCA1*-мутации, где провели анализ 11 847 человек из 699

семей с идентифицированными мутациями в гене *BRCA1*. Это многоцентровый анализ включал 30 центров по всей Европе и Северной Америке. Относительный риск развития рака желудка при носительстве *BRCA1*-мутации оказался равен 1,56 (ДИ: 0,91–2,68) [9]. Таким образом, вышеописанный анализ показал, что мутации в *BRCA1* отличаются низкой пенетрантностью, то есть редко проявляются фенотипически в клинической картине именно в виде рака желудка.

При анализе 649 пациентов риск развития рака яичников при *BRCA1*-мутации равен 6,2 (2,0–19), тогда как с *BRCA2*-мутацией – 2,3 (ДИ: 0,30–18) [10].

Интересные данные получены при анализе ракового реестра Темзы, а именно при анализе пациентов с полинеоплазиями, содержащем сведения о более чем 1,5 миллиона случаев рака. Оценивались риски развития вторых раков у пациентов носителей *BRCA*-мутации, перенесших рак яичников и молочной железы. Стандартизованный показатель SIR (standardized incidence ratio) развития рака желудка составил 1,53 (ДИ: 0,62–3,16) [11].

В настоящей публикации представлен редкий случай рака желудка у пациентки с наследственным *BRCA*-ассоциированным раком яичников.

Пациентка Б., 64 лет, поступила в отделение гинекологии Республиканского клинического онкологического диспансера г. Уфы (РКОД) с жалобами на периодические боли внизу живота спастического характера, утомляемость.

Из анамнеза жизни известно, что пациентка росла и развивалась соответственно возрасту. Менархе в 13 лет, менструальный цикл регулярный, каждые 28 дней. Паритет: беременностей – 5, родов – 2, медицинских аборт – 3.

Семейный анамнез: у матери в анамнезе рак яичников с манифестацией в 63 года, у отца – саркома Капоши в 40 лет.

У пациентки весьма интересным оказался анамнез жизни, а точнее, анамнез предыдущего онкологического заболевания. Впервые пациентка обратилась в РКОД в январе 2005 года в возрасте 50 с явлениями дисфагии I степени. Была проведена рентгеноскопия желудка: абдоминальный сегмент пищевода сужен на протяжении 4 см. По задней стенке на ограниченном участке выпрямленность контура, ригидность стенки.

На фиброэзофагогастроскопии (ФЭГДС) по задней стенке кардии было обнаружено инфильтративное образование до 2 см с валикообразными краями, плотное при биопсии (*рис. 1*).

Гистологически верифицирована высококодифференцированная аденокарцинома. По данным обследований, отдаленных метастазов не выявило. Выставлен клинический диагноз «кардиоэзофагеальный рак, стадия II (T2N0M0G1), группа II.

В плановом порядке в торакальном отделении РКОД была произведена операция Гарлока. Послеоперационный период осложнился лигатурным анастомозитом, паренхиматозным панкреатитом с постоянным болевым синдромом. Проводилось эндоскопическое удаление лигатур эзофагогастроанастомоза.

Далее пациентка каждые полгода проходила контрольную гастроскопию.

Практически через 3 года после хирургического лечения у пациентки на контрольном исследовании выявлен рецидив в области анастомоза: на 34 см от резцов значительно суженный эзофагогастроанастомоз до 5 мм, непроходим для эндоскопа, стенки резко ригидны, но подвижность сохранена, слизистая гипертрофирована (рис. 2). Произведена биопсия подозрительного участка. Гистология: единичные железы высокодифференцированной аденокарциномы.

В плановом порядке пациентке произведена операция в объеме экстирпации желудочного трансплантата с эзофагогастроанастомозом, субтотальной резекцией пищевода с одномоментной пластикой толстой кишкой из комбинированного доступа. Длительность операции составила 12,5 часа.

Послеоперационная гистология: высоко- и умеренно-дифференцированная аденокарцинома с поражением мышечной оболочки.

Послеоперационный период протекал без осложнений, гладко.

На контрольной гастроскопии: толстокишечный трансплантат, анастомозы соответствуют сроку операции. Пациентка находилась на диспансерном учете у онколога по месту жительства и раз в полгода проходила контрольное исследование.

С вышеописанными симптомами опухоли малого таза была направлена на осмотр к онкогинекологу в возрасте 64 года.

На магнитно-резонансной томографии (МРТ): кистозно-солидное образование многокамерное с внутренними мягкоткаными разрастаниями 113 × 94 × 102 мм справа. Не исключается инвазия опухоли в тело и перешеек матки по правому заднему контуру. Второе аналогичное образование размерами 62 × 38 × 62 мм слева.

На ФЭГДС патологии не выявлено.

Сывороточный уровень СА-125 до начала лечения составил 460 ед/мл.

Пациентке в плановом порядке была произведена полная циторедуктивная операция с интраоперационной цитобиопсией. Гистология: серозный рак высокой степени злокачественности.

Исходя из вышеописанного, был выставлен диагноз «первично-множественный метастатический рак яичников, стадия IIА (T2AN0M0G3), группа II. Кардиоэзофагеальный рак – стадия II, группа III (T2N0M0G1).

Проведены шесть курсов адъювантной химиотерапии первой линии в режиме: карбоплатин AU6, паклитаксел 175 мг/м² с интервалом 21 день под контролем показателей крови и электрокардиографии.

Учитывая отягощенный семейный анамнез, пациентке проведено молекулярное тестирование при помощи аллель-специфической полимерной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени на аппарате Rotor – Gene Q, позволяющем произвести анализ повторяющихся основных известных («мажорных») мутаций в генах-супрессорах *BRCA1* и *BRCA2*, наиболее часто встречающихся



Рисунок 1. Эндоскопическая картина кардиоэзофагеального рака пациентки Б., 1955 г.р., в разных режимах.



Рисунок 2. Эндоскопическая картина рецидива в области эзофагогастроанастомоза у пациентки Б. 1955 г.р.

в РФ. Материалом исследования послужил образец периферической крови, взятой у пациентки натощак еще до начала адъювантного лечения. Использовалась диагностическая панель, позволяющая проводить детекцию таких мутаций, как 5382insC, 4153delA, 300T>C, 2080delA, 617delT в *BRCA2*.

В результате исследования у пациентки выявлена мутация 5382insC в гене *BRCA1*, составляющая, по данным ученых-соотечественников, до 75–80 % всего спектра мутаций в гене – супрессоре *BRCA1*. На данный момент пациентке планируется лечение с использованием ингибитора PARP (поли-АДФ-рибозо-полимеразы) олапариб (Линпарза) в качестве поддерживающей терапии первой линии.

Обсуждение

С увеличением продолжительности жизни онкологических больных закономерно увеличивается риск возникновения вторых, а то и третьих опухолей. Это обусловлено достижениями в хирургической технике, послеоперационных реабилитационных мероприятиях, совершенствованием способов лучевого лечения, адъювантной химио- и таргетной терапии.

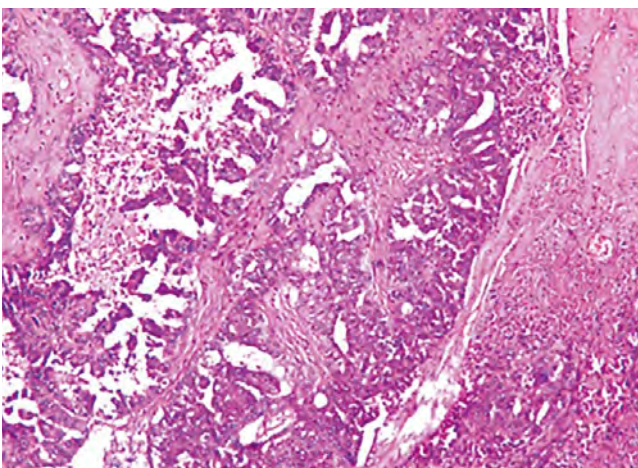


Рисунок 3. Серозная аденокарцинома яичника высокой степени злокачественности пациентки Б. 1955 г.р. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 100×.

Выводы

1. Онкологам, осуществляющим диспансерное наблюдение за онкологическими больными с III клинической группой, следует помнить о возможном развитии двух и более злокачественных опухолей у одного больного независимо от сроков после проведенного лечения (метахронные опухоли); а врачам, которые будут осуществлять первичное лечение по поводу онкологического заболевания, необходимо тщательное исследование всех органов, особенно у лиц с отягощенным семейным анамнезом (синхронные опухоли), что необходимо в том числе и для оценки распространенности опухолевого процесса.
2. Необходимо проводить молекулярно-генетические тестирование у лиц с отягощенным семейным анамнезом, а тем более онкологическим личным анамнезом с целью своевременной диагностики и начала лечения независимо от локализации опухоли.
3. Своевременно идентифицированные больные с BRCA-мутацией могут претендовать на персонализированный подход в отношении тактики лечения и поддерживающей терапии, что даст возможность увеличить выживаемость у данной категории пациентов.

Список литературы / References

1. Bodmer D. Understanding familial and non-familial renal cell cancer. / Bodmer D., van den Hurk W., van Groningen J. J. et al. Hum. Mol. Genet. 2002. Vol. 11. P. 2489–8.
2. Агабекян Г. О., Кропотов М. А., Саприна О. А. и др. Первично-множественный плоскоклеточный рак слизистых оболочек органов головы и шеи (обзор литературы). Современ. онкол. 2014; 16 (2): 82–86.

- Agabekyan G. O., Kropotov M. A., Saprina O. A. et al. Second primary cancer in patients with head and neck squamous cell carcinoma (review of the literature). *Sovremennaya onkologiya*. 2014; 16 (2): 82–86. (In Russ.)
3. Степанова Ю. А., Калинин Д. В., Вишневецкий В. А. Первично-множественные опухоли (обзор литературы). Мед. визуализация. 2015; (6): 93–102.
 4. Stepanova Yu. A., Kalinin D. V., Vishnevskiy V. A. Multiple primary neoplasms (literature review). *Meditsinskaya vizualizatsiya*. 2015; (6): 93–102. (In Russ.)
 5. Newell G. Multiple primary neoplasms in blacks compared to whites. IV. Further cancer in patients with cancer of the digestive organs / Newell G., Krementz E., Roberts J. J. Natl. Cancer Inst. 1975. Vol. 54. P. 331–4.
 6. Zheng L, Annab LA, Afshari SA, Li C., Boyer T. G. BRCA1 mediates ligand-independent transcriptional repression of the estrogen receptor. *Proc Natl Acad Sci USA*. year 2001. August 14; 98 (17): 9587–92. DOI: 10.1073 / pnas.171174298.
 7. Любченко А. Н., Поспехова Н. И., Портной С. М., Жордания К. И., Брюзгин В. В., Карпужин А. В., Гарькавец Р. Ф. Клинико-молекулярная патология наследственного рака молочной железы и яичников. 19.02.2005.
 8. Lyubchenko L. N., Pospekhova N. I., Portnoi S. M., Zhordania K. I., Bruzgin V. V., Karpukhin A. V., Garkavtseva R. F. Clinical and molecular pathology of hereditary breast cancer and ovaries. 19.02.2005.
 9. Fitzgerald RC, Hardwick R, Huntsman D, Carneiro F, Guilford P, Blair V, Chung DC, Norton J, Ragunath K, Van Krieken JH, Derryhouse S, Caldas C. International Gastric Cancer Linkage Consortium. Hereditary diffuse gastric cancer: updated consensus guidelines for clinical management and directions for future research. *J Med Genet*. 2010; 47 (7): 436–444. DOI: 10.1136/jmg.2009.074237.
 10. Cancer Risks in BRCA2 Mutation Carriers The Breast Cancer Linkage Consortium. *Journal of the National Cancer Institute*, Vol. 91, No. 15, August 4, 1999.
 11. Cancer Incidence in BRCA1 Mutation Carriers Deborah Thompson, Douglas F. Easton, the Breast Cancer Linkage Consortium. *Journal of the National Cancer Institute*, Vol. 94, No. 18, September 18, 2002.
 12. Harvey A, Risch, John R. McLaughlin, David E. C. Cole, Barry Rosen, Linda Bradley, Elaine Kwan, Elaine Jack, Danny J. Vesprini, Graciela Kuperstein, John L. A. Abrahamson, Isabel Fan, Betty Wong, and Steven A. Narod. 700 Prevalence and Penetrance of Germline BRCA1 and BRCA2 Mutations in a Population Series of 649 Women with Ovarian Cancer. Department of Epidemiology and Public Health, Yale University School of Medicine, New Haven; and Samuel Lunenfeld Research Institute, Toronto, and University of Toronto Departments of Public Health Sciences and Clinical Biochemistry, Toronto Hospital Department of Gynecology, and Women's College Hospital Department of Medicine, Toronto. *Am. J. Hum. Genet*. 68: 700–710, 2001.
 13. Helen S. Evans, Cathryn M. Lewis, David Robinson, C. M. Janine Bell, Henrik Møller and Shirley V. Cancer risks in women with 2 breast or ovarian cancers: clues to genetic cancer susceptibility. Hodgson Thames Cancer Registry, Division of Medicine, Guy's, King's and St. Thomas' School of Medicine, London, United Kingdom, Division of Medical and Molecular Genetics, Guy's, King's and St. Thomas' School of Medicine, London, United Kingdom *Int. J. Cancer*: 94, 758–759 (2001). © 2001 Wiley-Liss, Inc.

Статья поступила / Received 01.03.2021

Получена после рецензирования / Revised 13.02.2021

Принята в печать / Accepted 17.03.2021

Сведения об авторах

Файсханова Рания Рязиповна, врач-онколог, зав. онкогинекологическим отделением¹. E-mail: rancho111@mail.ru. <http://orcid.org/0000-0002-6958-0977>
Сакаева Дина Дамировна, д.м.н., проф., проф. кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии². E-mail: d_sakaeva@mail.ru

¹ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Минздрава Республики Башкортостан», г. Уфа

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа

Автор для переписки: Файсханова Рания Рязиповна. E-mail: rancho111@mail.ru.

About authors

Faishkanova Raniya R., DM, oncologist¹. E-mail: rancho111@mail.ru. <http://orcid.org/0000-0002-6958-0977>

Sakaeva Dina D., DM Sci, prof. at Pharmacology Dept.². E-mail: d_sakaeva@mail.ru. <http://orcid.org/0000-0003-4341-6017>

¹Republican Clinical Oncological Dispensary, Ufa, Bashkortostan

²Bashkirian State Medical University, Ufa, Russia

Corresponding author: Faishkanova Raniya R. E-mail: rancho111@mail.ru.

Для цитирования: Файсханова Р. Р., Сакаева Д. Д. Клинический случай рака желудка у пациентки с наследственным BRCA-ассоциированным раком яичников. Медицинский алфавит. 2021; (10): 35–38. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-10-35-38>

For citation: Faishkanova R. R., Sakaeva D. D. Clinical case of gastric cancer in patient with hereditary BRCA-associated ovarian cancer. *Medical alphabet*. 2021; (10): 35–38. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-10-35-38>

Минздрав предложил использовать препараты офф-лейбл для онкобольных детей

Препараты офф-лейбл предлагается добавить в стандарт медицинской помощи детям. Минздрав вышел с предложением разрешить назначать их несовершеннолетним онкобольным

Минздрав предлагает включить в стандарт медпомощи детям зарегистрированные на территории России лекарственные препараты, у которых в инструкции по применению отсутствуют показания к их применению у детей. С этой целью разработаны поправки в ст. 37 закона «Об основах охраны здоровья граждан в России», опубликованные на портале regulation.gov.ru 25 марта.

«Принятие законопроекта позволит обеспечить детей, страдающих в том числе онкологическими заболеваниями, необходимыми лекарственными препаратами и позволит

повысить качество оказания медицинской помощи указанным детям», – говорится в пояснительной записке к документу.

В ней также указывается, что в медицине препараты офф-лейбл применяются из-за отсутствия или недоступности альтернативной терапии, а также из-за нежелания фармпроизводителей «продвигать пострегистрационные клинические исследования для расширения сферы использования препаратов в коммерчески непривлекательных областях».

Источник: medvestnik.ru.

Сравнительная оценка показателей миелограммы при первичном и рецидивном раке яичников

С. В. Чулкова^{1,2}, А. М. Кожоналиева², И. С. Стилиди^{1,2}, И. В. Поддубная⁴, А. Д. Палладина¹,
О. П. Колбацкая¹, К. И. Жордания¹, Н. А. Купрышина¹, И. И. Бокин³, Е. В. Артамонова^{1,2},
А. В. Егорова², Н. М. Лепкова², Н. Н. Тупицын¹

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

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени И. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

³Медицинская клиника ООО «Национальное агентство клинической фармакологии и фармации», Москва

⁴ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Введение. На сегодняшний день актуальной в лечении рака является иммуно-ориентированная терапии. Ее проведение требует глубокого понимания особенностей иммунных реакций, протекающих в организме онкологического больного. В этой связи наравне с изучением характеристик опухоли пристальное внимание уделяется костному мозгу, поскольку он является центральным органом иммунопоэза. Изучение клеточного состава костного мозга при некоторых видах рака выявило ряд особенностей кроветворения, что требует дальнейшего более углубленного анализа.

Цель. Изучение показателей гемопоэза при первичном и рецидивном раке яичников.

Материалы и методы. В работе представлены данные 68 больных с верифицированным диагнозом первичного ($n = 43$) и рецидивного ($n = 25$) рака яичников. В исследовании преобладала серозная аденокарцинома высокой степени (high grade) злокачественности. I стадия установлена в 13,2%, II – в 5,9%, III – в 60,3%, IV – в 20,6% случаев. Аспирация костного мозга осуществлялась путем пункции задней верхней ости подвздошной кости (spina iliaca posterior superior). Оценка параметров и подсчет миелограммы проведены двумя врачами-морфологами. Проанализированы содержание миелокарицитов в пунктате, показатели гранулоцитарного, эритроидного роста, содержание лимфоцитов, моноцитов, выполнена оценка индексов миелограмм. У всех пациентов при микроскопии препаратов костного мозга было исключено метастатическое поражение. Статистическую обработку данных выполняли с использованием пакета SPSS Statistics v. 21.

Результаты. При анализе образцов костного мозга установлены различия с нормой как для первичного, так и для рецидивного рака яичников. Большинство пунктатов были нормоклеточными, но среднее значение уровня миелокарицитов в обеих группах было ниже нормы. При рецидивном раке яичников отмечено сниженное содержание промиелоцитов и метамиелоцитов, тогда как при первичном раке – всех молодых форм нейтрофилов. Повышение сегментоядерных нейтрофилов без изменения процента клеток гранулоцитарного роста наблюдалось при первичном раке яичников, в трети образцов костного мозга отмечено увеличенное число лимфоцитов и моноцитов. При рецидивном раке в 2/3 образцов лимфоциты были повышены, а в 48% – моноциты. Изменение пропорции клеток эритроидного роста наблюдалось и при рецидивном, и при первичном раке: истощение пула базофильных нормобластов и полихроматофилов при неизменном количестве эритрокариоцитов за счет возрастания оксифильных форм.

Заключение. И при первичном, и при рецидивном РЯ имелись как сходные по большинству параметров, так и различные изменения гемопоэза (снижение клеточности и суммы клеток гранулоцитарного роста в группе рецидивного рака). Выявленные изменения гемопоэза при раке яичников отражают агрессивное течение high grade – опухолей, что можно рассматривать как результат системного влияния опухоли, а полученные данные могут послужить основанием для детального иммунофенотипического исследования костного мозга при раке яичников.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: костный мозг, гемопоэз, рак яичников первичный, рецидив, серозная аденокарцинома, high grade.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Characteristics of hematopoiesis in primary and recurrent ovarian cancer

S. V. Chulkova^{1,2}, A. M. Kozhonalieva², I. S. Stilidi^{1,2}, I. V. Poddubnaya⁴, A. D. Palladina¹,
O. P. Kolbatskaya¹, K. I. Zhordania¹, N. A. Kupryshina¹, I. I. Bokin³, E. V. Artamonova^{1,2},
A. V. Egorova², N. M. Lepkova², N. N. Tupitsyn¹

¹National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin, Moscow, Russia

²Russian National Research Medical University n.a. N. I. Pirogov, Moscow, Russia

³National Agency of Clinical Pharmacology and Pharmacy, Moscow, Russia

⁴Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia

SUMMARY

Introduction. An important aspect of cancer treatment today is the concept of immuno-targeted therapy, which requires a deep understanding of the characteristics of immune reactions in the body of a cancer patient. Bone marrow is the central organ of immunopoiesis, therefore, along with the study of tumor characteristics, attention is paid to the bone marrow. The study of the cellular composition of the bone marrow in some types of cancer revealed a number of features of hematopoiesis, which requires further deeper analysis.

Purpose. To study the parameters of hematopoiesis in patients with primary and recurrent ovarian cancer.

Materials and methods. The paper presents data from 68 patients with a verified diagnosis of primary ($n = 43$) and recurrent ($n = 25$) ovarian cancer. The study was dominated by serous adenocarcinoma of high grade. Stage I was established in 13.2% of cases, II – in 5.9%, III – in 60.3%, IV – in 20.6%. The bone marrow was harvested by puncture of the posterior iliac spine (spina iliaca posterior superior). Parameter assessment and myelogram calculation were performed by two physicians, morphologists. The content of myelokaryocytes, indicators of granulocyte, erythroid lineage, the content of lymphocytes, monocytes were analyzed, and myelogram indices were assessed. In all patients microscopy of bone marrow samples excluded metastatic lesions. Statistical data processing was performed using the SPSS Statistics v. 21 package.

Results. The analysis of bone marrow samples from patients with ovarian cancer revealed differences with the norm for both primary and recurrent ovarian cancer. Most punctates were normocellular, but average myelokaryocyte count in both groups was below normal. With recurrent ovarian cancer, a reduced content of promyelocytes and metamyelocytes was noted, whereas with primary cancer, all young forms of neutrophils was

below normal. An increase in segmented neutrophils without a change in the percentage of cells of the granulocytic lineage was observed in primary ovarian cancer, and in one third of the samples of bone marrow an increased number lymphocytes and monocytes were noted. With recurrent ovarian cancer lymphocytes were increased in 2/3 of samples, monocyte – in 48%. A change in the proportion of cells of the erythroid lineage was observed in both recurrent and primary cancers: depletion of the pool of basophilic normoblasts and polychromatophils with an unchanged number of erythrokaryocytes, an increase in oxyphilic forms were noted.

Conclusion. The revealed changes in hematopoiesis in ovarian cancer reflect the aggressive course of high-grade tumors, which can be considered as a result of the systemic influence of the tumor, and the obtained data can serve as the basis for a detailed immunophenotypic study of bone marrow in ovarian cancer.

KEY WORDS: bone marrow, hematopoiesis, primary ovarian cancer, recurrence, serous adenocarcinoma, high grade.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study was performed without external funding.

Введение

Рак яичников (РЯ) является актуальной проблемой современной онкологии, занимая второе место в структуре смертности от злокачественных заболеваний женской репродуктивной системы [1]. Ежегодно в России от РЯ погибает около 7 тысяч больных [2]. К причинам высокой смертности больных РЯ относятся поздняя диагностика заболевания, выявляющегося преимущественно на III–IV стадиях, когда опухоль распространяется за пределы малого таза; выраженная способность РЯ к рецидивированию, что отражает развитие опухолевой резистентности к современным методам лекарственного воздействия [2, 3].

Следует признать, что, вопреки ощутимому прогрессу в области разработки новых лекарственных методов, достижение излечения большинства больных РЯ на сегодняшний день остается по-прежнему трудной задачей. Это диктует необходимость поиска новых лечебных подходов в терапии РЯ. Поэтому в последние десятилетия ведутся активные научные исследования, нацеленные на изучение молекулярно-биологических свойств опухоли, а также особенностей противоопухолевого иммунного ответа при РЯ. Подробно изучены лимфоидные клетки периферической крови, опухолинфилирующие и собственно опухолевые клетки. Наряду с этими исследованиями в последнее время важ-

ное место в мировой науке занимает изучение костного мозга (КМ) при раке, который привлекает все больше внимания ученых не только с точки зрения иммуно-регуляторного органа, но и с точки зрения органа-мишени при диссеминации опухолей [4].

В литературе представлены работы, которые освещают особенности метастатического поражения КМ при раке, взаимосвязь с прогнозом заболевания [5–9]. При раке яичников поражение КМ связано с неблагоприятным прогнозом заболевания [5]. Интересным аспектом исследований КМ является также гемопоэз, изменения которого выявлены при ряде злокачественных опухолей. В большинстве случаев отмечено повышение процента оксифильных форм нормобластов, количество которых превышало относительное содержание полихроматофильных форм. Не менее интересные результаты получены в отношении миелоидных предшественников, сниженное содержание которых в гранулоцитарном ростке наблюдалось при плоскоклеточном раке головы и шеи [12]. Изменения соотношения клеток миелоидного ряда также описано при меланоме, раке легкого [7, 13].

Таким образом, результаты исследований указывают на то, что кроветворение онкологического больного имеет свои особенности. Иными словами, гемопоэз претерпевает определенные изменения в ходе развития опухолевого процесса. Это событие указывает на тесные взаимоотношения опухоли и КМ, что требует дальнейшего всестороннего и глубокого изучения иммунных реакций.

Материалы и методы

Материалом для данного исследования послужили образцы КМ 68 больных в возрасте от 29 лет до 81 года (средний возраст $55,9 \pm 1,4$ года). Все больные прошли обследование и находились под наблюдением в ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России. Распределение общего количества больных по стадиям опухолевого процесса представлено в таблице 1. Как видно из таблицы, в исследовании преобладали больные РЯ с III стадией ($n = 41$; 60,3 %).

По данным гистологического исследования, у большинства больных установлена серозная аденокарцинома (89,7 %; $n = 61$). Эндометриоидная аденокарцинома диагностирована у 4,4 % ($n = 3$) больных, светлоклеточный рак – у 4,4 % ($n = 3$) (рис. 1).

Степень дифференцировки серозной аденокарциномы яичников установлена у 44 больных. Больные распределились следующим образом: высокая степень злокачествен-

Таблица 1
Распределение больных РЯ в зависимости от стадии

Стадия	Абс. число больных	Процент
I	9	13,2
II	4	5,9
III	41	60,3
IV	14	20,6
Итого	68	100



ности (high grade) установлена в 84,1 % ($n = 37$) случаев, низкая степень злокачественности (low grade) – у в 15,9 % ($n = 7$) наблюдений (табл. 2).

В нашем исследовании были представлены две группы больных: первичный ($n = 43$; 63,2 %) и рецидивный РЯ ($n = 25$; 36,8 %). Характеристика каждой группы больных представлена в таблице 3. Как видно, в каждой из групп чаще всего наблюдалась серозная аденокарцинома РЯ III стадии (60,5 и 60,0 %) без вовлечения регионарных лимфоузлов (69,8 и 64, %) и без отдаленных метастазов (79,1 и 80,0 %).

Всем больным перед началом лечения выполнялась пункция задней верхней ости подвздошной кости (*spina iliaca posterior superior*). Исследование аспирата КМ проводилось в лаборатории иммунологии гемопоза клинко-лабораторного отдела НИИ КО имени Н. Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России. Из каждого пункта приготавливали по шесть морфологических препаратов для оценки метастатического поражения при световой микроскопии. Фиксированные в готовом красителе Май–Грюнвальда препараты КМ окрашивались затем в течение 30 мин по методу Романовского. Для этого использовали раствор из 1 мл готовой жидкой краски + 5,8–6,0 мл основного буферного раствора + 47 мл дистиллированной воды.

Микроскопия готовых препаратов осуществлялась двумя независимыми экспертами-морфологами. Подсчет количества миелокариоцитов КМ проводился на гематологическом анализаторе ABX Micros ES 60 (HORIBA Medical). Процентный подсчет клеток пункта проводился по методу М. И. Аринкина [14], расчет индексов миелограммы – по методу Г. И. Алексеева [14]. Помимо подсчета миелограммы, у каждого больного визуально было исключено метастатическое поражение КМ в пределах исследованного материала (шесть препаратов). Полученные при морфологическом подсчете данные были сопоставлены с общепринятой в настоящее время гематологической нормой по А. И. Воробьеву [15]. В наше исследование были включены только те миелограммы, в которых была исключена примесь периферической крови.

Статистическую обработку данных выполняли с использованием пакета SPSS Statistics v. 21. Достоверность различий между количественными показателями вычисляли по критерию t Стьюдента для нормально распределенных величин или по непараметрическому критерию Манна–Уитни. Осуществляли анализ корреляций по Пирсону или Спирмену, подсчет распределения частот

Таблица 2
Распределение больных в зависимости от степени злокачественности серозной аденокарциномы яичников

Степень злокачественности серозного РЯ	Абс. количество (%)
High grade	37 (84,1 %)
Low grade	7 (15,9 %)
Итого	44 (100,0 %)

Таблица 3
Характеристика больных первичным и рецидивным РЯ

Признак	Первичный		Рецидивный	
Возраст (годы)	56,4 ± 2,0		54,9 ± 1,6	
	Абс. число	Процент	Абс. число	Процент
Число больных	43	100	25	100
Стадия				
I	6	14,0	3	12,0
II	2	4,7	2	8,0
III	26	60,5	15	60,0
IV	9	20,8	5	20,0
Гистологический тип аденокарциномы				
Серозная	39	90,7	22	88,0
Другие	3	7,0	3	12,0
Степень дифференцировки серозной аденокарциномы				
High grade	24	61,5	13	59,0
Low grade	6	15,5	1	4,5
T				
T1	6	14,0	3	12,0
T2	2	4,7	2	8,0
T3	35	81,3	20	80,0
N				
N0	30	69,8	16	64,0
N1	7	16,3	4	16,0
Nx	6	14,0	5	20,0
M				
M0	34	79,1	20	80,0
M1	9	20,9	5	20,0
Асцит	31	72,1	13	52,0
Плеврит	8	18,6	3	12,0

Таблица 4
Показатели гранулоцитарного роста у больных первичным РЯ

	МК	ПроМ	М	МетаМ	ПН	СН	СГР	ИСН
N	34	42	43	43	43	43	43	43
Среднее	58,50	0,53	7,40	6,70	19,02	26,85	62,44	0,36
Стд. ошибка среднего	8,92	0,07	0,43	0,43	0,80	1,60	1,40	0,02
Норма	118,40	2,50	9,60	11,50	18,20	18,60	60,80	0,70
p	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	0,309	< 0,05	0,251	< 0,05

Примечание: МК – миелокариоциты, ПроМ – промиелоциты, М – миелоциты, МетаМ – метамиелоциты, ПН – палочкоядерные нейтрофилы, СН – сегментоядерные нейтрофилы, СГР – суммарное число клеток гранулоцитарного роста, ИСН – индекс созревания нейтрофилов.

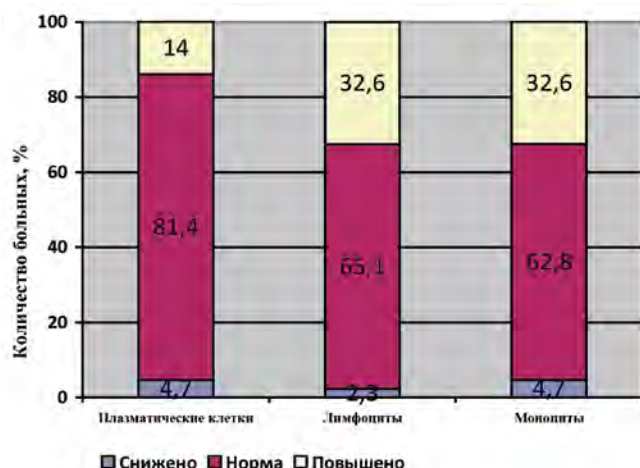


Рисунок 2. Уровни лимфоцитов, моноцитов, плазматических клеток в КМ больных с первичным РЯ.

по категориям с непрерывными и дискретными переменными (критерий Фишера и χ^2 по Пирсону). Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Первым этапом работы стало сопоставление показателей миелограмм больных первичным РЯ с нормой (табл. 4). При исследовании костно-мозгового пунктата средние уровни миелокариоцитов в образцах КМ больных с первичным РЯ составили $58,5 \pm 8,9$ тыс./мкл, что в два раза ниже нормы. Снижение клеточности наблюдалось в 37,5% образцов КМ, нормоклеточный пунктат – в 62,8%, а в 2,3% случаев отмечено повышение клеточности КМ. Средние значения незрелых форм нейтрофилов тоже отличались от нормы и составили: для промиелоцитов – $0,50 \pm 0,07$ против 2,5% в норме, миелоцитов – $7,4 \pm 0,4$ против 9,6%, метамиелоцитов – $6,7 \pm 0,4$ против 11,5%. При этом следует отметить, что содержание миелоцитов в большинстве (58,1%) случаев было в пределах нормы.

Содержание зрелых форм гранулоцитарного роста при первичном РЯ было следующим: сегментоядерных нейтрофилов – $26,8 \pm 1,6\%$, палочкоядерных нейтрофилов – $19,0 \pm 0,8\%$. Суммарно средние уровни эозинофилов (сумма всех генераций) были снижены в сравнении с нормой в два раза – 1,9%. Среднее значение суммы клеток гранулоцитарного роста от нормы существенно не отличалось и составило $62,4 \pm 1,4\%$, тогда как индекс созревания нейтрофилов был снижен ($0,30 \pm 0,02$) при норме 0,7.

При сопоставлении средних значений уровней моноцитов и лимфоцитов в образцах КМ при первичном РЯ установлено, что их процентное содержание было повы-

шено по сравнению с нормой: $2,9 \pm 0,2$ и $12,7 \pm 0,8\%$ соответственно, ($p < 0,05$), что отмечено в трети наблюдений. Что касается плазматических клеток, то их средний уровень в анализируемых образцах КМ почти не отличался от нормы и составил $1,08 \pm 0,10\%$. При этом следует отметить, что в большинстве случаев анализируемые показатели были в пределах нормальных значений (рис. 2).

При сопоставлении средних уровней базофильных и полихроматофильных нормобластов с нормой оказалось, что их содержание при первичном РЯ в КМ снижено: $1,2 \pm 0,1$ и $9,5 \pm 0,8\%$, $p < 0,05$ (при норме 3,0 и 13,9% соответственно). В трети случаев их уровни не отличались от нормальных значений. Средние уровни оксифильных нормобластов составили $8,9 \pm 0,7\%$, что выше нормы более чем в три раза. Повышенное содержание оксифильных нормобластов наблюдалось в 76,7% анализируемых образцов. Показатели суммы клеток эритроидного роста ($19,8 \pm 1,5\%$; $p = 0,05$), индекса созревания эритроцитов ($0,70 \pm 0,03$; $p = 0,06$) практически не отличались от нормы (20,5 и 0,8% соответственно). Редукция эритроидного ряда привела к изменению лейкоэритробластического отношения, которое было повышено: $4,5 \pm 0,3$ (при норме 3,3; $p = 0,002$).

Следующим этапом работы было выполнено сравнение с нормой показателей миелограмм больных рецидивным РЯ (табл. 5). При рецидивном РЯ среднее значение содержания миелокариоцитов КМ составило $83,2 \pm 15,7$ тыс./мкл. Повышенные уровни миелокариоцитов наблюдались в 8% образцов, пониженные – в 24%, в остальных случаях (68%) их содержание было нормальным. Обращало внимание сниженное содержание промиелоцитов: $0,5 \pm 0,07\%$, что установлено в 92,0% анализируемых образцов.

Средние уровни миелоцитов не отличались от нормы ($8,6 \pm 0,6\%$), а содержание метамиелоцитов было сниженным и в среднем составило $7,7 \pm 0,8\%$. При этом следует отметить, что содержание миелоцитов в пределах нормы отмечено в большинстве случаев (48,0%), а метамиелоцитов – в 32,0%.

Содержание зрелых форм гранулоцитарного роста было следующим: палочкоядерных нейтрофилов – $18,7 \pm 1,2\%$, сегментоядерных нейтрофилов – $21,4 \pm 1,9\%$, что укладывается в пределы нормальных значений (табл. 5). В 24,0% образцов наблюдалось сниженное содержание сегментоядерных нейтрофилов и в 12,0% – палочкоядерных форм. Средние уровни эозинофилов (сумма всех генераций) оказались снижены в сравнении с нормой в два раза: 1,8 против 3,2%. Среднее значение суммы клеток гранулоцитарного роста при рецидивном РЯ статистически

Таблица 5
Показатели гранулоцитарного роста у больных рецидивным РЯ

	МК	ПроМ	М	МетаМ	ПН	СН	СГР	ИСН
N	21	25	25	25	25	25	25	25
Среднее	83,20	0,60	8,60	7,70	18,70	21,40	58,30	0,40
Стд. ошибка среднего	15,70	0,09	0,66	0,87	1,20	1,95	2,40	0,05
Норма	118,40	2,50	9,60	11,50	18,20	18,60	60,80	0,70
p	0,037	< 0,05	0,171	< 0,05	0,686	0,156	0,329	< 0,05

Примечание: МК – миелокариоциты, ПроМ – промиелоциты, М – миелоциты, МетаМ – метамиелоциты, ПН – палочкоядерные нейтрофилы, СН – сегментоядерные нейтрофилы, СГР – суммарное число клеток гранулоцитарного роста, ИСН – индекс созревания нейтрофилов.

не отличалось от нормы и составило $58,3 \pm 2,4\%$. Отмечено снижение индекса созревания нейтрофилов в образцах КМ по сравнению с нормой $0,40 \pm 0,05\%$; $p = 0,001$.

Сравнение с нормой средних значений моноцитов при рецидивном РЯ выявило их повышение: $3,1 \pm 0,3\%$; $p = 0,001$. Это наблюдалось в 48,0% случаев, тогда как в 52,0% их содержание оставалось нормальным (рис. 3). Содержание лимфоцитов составило $13,6 \pm 1,2\%$, что выше нормы ($p < 0,05$), и повышенные значения наблюдались в 60,0%. Средние уровни плазматических клеток составили $1,1 \pm 0,3\%$, что сопоставимо с нормой, при этом в 20,0% наблюдений отмечено пониженное их содержание.

При сопоставлении средних уровней базофильных и полихроматофильных нормобластов с нормой (3,0% и 12,9%) оказалось, что их содержание в образцах КМ при рецидивном РЯ снижено: $1,2 \pm 0,2\%$ ($p < 0,05$) и $9,6 \pm 1,1\%$ ($p = 0,01$) соответственно. Средние уровни оксифильных нормобластов составили $10,1 \pm 1,3\%$, что выше нормы (3,2%) более чем в три раза ($p < 0,05$). При этом среднее значение суммы клеток эритроидного ростка практически не различалось в сравнении с нормой: $21,0 \pm 2,5\%$ против $20,5\%$. Индекс созревания эритроцитов был снижен и составил $0,60 \pm 0,05$ при норме 0,8 ($p = 0,025$). Лейкоэритробластическое отношение составило $3,9 \pm 0,3$, что выше нормы ($p = 0,117$).

Таким образом, при анализе средних значений показателей миелограмм больных РЯ выявлены определенные особенности. При первичном РЯ наблюдалось сниженное содержания молодых форм нейтрофилов, повышение сегментоядерных нейтрофилов, что отразилось на индексе созревания нейтрофилов. В трети образцов отмечено увеличенное число лимфоцитов и моноцитов. В эритроидном ростке наблюдалось изменение пропорции эритроидных предшественников.

При анализе средних значений показателей миелограмм больных рецидивным РЯ установлено, что были снижены уровни промиелоцитов и метамиелоцитов. При этом содержание метамиелоцитов в 32% образцов находилось в пределах нормальных значений. Уменьшение индекса созревания нейтрофилов наблюдалось в 56%. В 2/3 образцов отмечено увеличенное содержание лимфоцитов, а в 48% – моноцитов. Эритроидный росток характеризовался изменением пропорции эритроидных предшественников при сниженном индексе созревания эритроцитов.

Повышение уровня сегментоядерных нейтрофилов и лимфоцитов может свидетельствовать о разбавлении костного мозга кровью. Однако, как было отмечено ранее, миелограммы с морфологически обоснованными

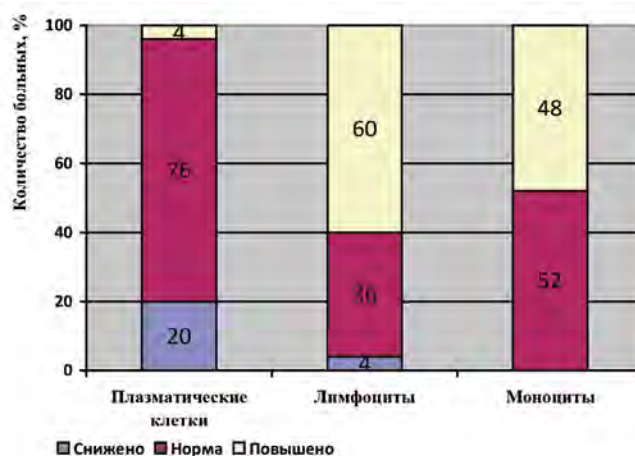


Рисунок 3. Уровни лимфоцитов, моноцитов, плазматических клеток в КМ больных с рецидивным РЯ.

признаками разбавления пунктата КМ кровью были нами исключены из данного анализа. В большинстве пунктатов содержание миелокариоцитов и мегакариоцитов не отличалось от нормы, были представлены все форм миелоидных и эритроидных предшественников, что в сумме подтверждает отсутствие разбавления пунктатов КМ периферической кровью.

Установленные изменения показателей миелограмм в отношении первичного и рецидивного РЯ в отдельности побудили к сравнению этих групп между собой. Анализ средних значений показателей миелограмм выявил следующие особенности. Содержание миелокариоцитов в КМ при первичном РЯ было ниже, чем при рецидивном раке ($58,5 \pm 8,9\%$ против $83,2 \pm 15,7\%$; $p = 0,145$). Следует отметить, что в большинстве образцов КМ при первичном и при рецидивном раке клеточность была в пределах нормальных значений, хотя снижение чаще наблюдалось при рецидивном раке (табл. 6). Также обращало внимание изменение суммы клеток гранулоцитарного ростка: $62,4 \pm 1,4\%$ против $58,3 \pm 2,4\%$ ($p = 0,125$) при первичном и рецидивном раке соответственно. При этом снижение суммы клеток гранулоцитарного ростка в группе рецидивного рака наблюдалось чаще ($p = 0,062$). По остальным показателям миелограммы различий не отмечено.

Обсуждение

Совокупные мировые научные данные указывают, что в сложившихся реалиях терапия рака немислима без понимания иммунных реакций, протекающих в организме онкологического больного. Изучению иммунных реакций и их особенностей при раке уделяется немало

Таблица 6
Показатели миелограммы первичного и рецидивного РЯ

	Миелокариоциты, $p = 0,125$			Итого
	Снижение	Норма	Повышение	
Первичный РЯ	15 (34,9%)	27 (62,8%)	1 (2,3%)	43 (100,0%)
Рецидивный РЯ	6 (24,0%)	17 (68,0%)	2 (8,0%)	25 (100,0%)
СГР, $p = 0,062$				
Первичный РЯ	10 (23,3%)	17 (39,5%)	16 (37,2%)	43 (100,0%)
Рецидивный РЯ	12 (48,0%)	9 (36,0%)	4 (16,0%)	25 (100,0%)

Примечание: СГР – суммарное число клеток гранулоцитарного ростка.

внимания, детально описаны основные популяции иммунокомпетентных клеток в опухоли и периферический крови. Известно, что основным местом их генерации и последующего созревания служит КМ. Поэтому одним из актуальных направлений на сегодняшний день становится изучение гемопоэза. Информации на этот счет пока довольно мало. Однако существующие исследования уже указывают на то, что имеются изменения гемопоэза при злокачественных опухолях. И особенно интересными результатами являются взаимосвязи миелоидных, эритроидных предшественников с лимфоцитарными популяциями КМ [16]. Не менее любопытным фактом служит обнаружение связи гемопоэза с клинико-морфологическими характеристиками опухоли [17].

В настоящем исследовании предпринята попытка охарактеризовать гемопоэз у больных РЯ. Проанализированы средние значения показателей миелограмм, а также исследована взаимосвязь с характером течения болезни (первичный, рецидивный РЯ). Установлено изменение пропорции миелоидных предшественников, а именно снижение уровня промиелоцитов и метамиелоцитов в большинстве анализируемых образцов КМ. При этом следует отметить, что клеточность КМ в подавляющем количестве случаев была в пределах нормы, хотя ее среднее значение по группам оказалось сниженным. Интересно, что выявленные изменения касались и первичного, и рецидивного РЯ. Обращали внимание повышение сегментоядерных нейтрофилов, сниженный индекс созревания нейтрофилов при неизменной сумме клеток гранулоцитарного ростка. Подобного рода данные получены в исследованиях при других солидных опухолях [7, 10, 12]. В своей работе Крохина и соавт. указали, что сниженное содержание миелоидных предшественников при нарастании зрелых форм гранулоцитов сочеталось с повышенным уровнем лимфоцитов и моноцитов, что в совокупности свидетельствовало о наличии поражения КМ, которое было установлено при морфологическом исследовании [10]. В настоящей работе при микроскопии шести образцов каждого пунктата КМ врачами-морфологами метастатического поражения КМ не выявлено. Еще один аспект привлек внимание: нарастание терминальных форм эритробластической дифференцировки, что в вышеупомянутых исследованиях также наблюдалось. Увеличение процентного содержания оксифильных нормобластов описано и в работе Н.Н. Тупицына и соавт. при опухолях гемопоэтической природы, которое сочеталось с более высоким процентным содержанием эритрокариот (в группе сравнения – больные без повышения оксифильных нормобластов) и более высокими уровнями гемоглобина в сравнении с группой больных, не имевших увеличения оксифильных форм [18]. Суммарное содержание эритрокариот КМ при РЯ не различалось по сравнению с нормой. Авторы отметили истощение пула базофильных форм, снижение полихроматофилов более чем у половины больных. Последнее отмечено и в нашем исследовании: уровни базофильных и полихроматофильных нормобластов оказались сниженными. Таким образом, результаты настоящего исследования, полученные в отношении форм миелоидного и эритроидного ряда, соответствуют ранее полученным данным.

Выполненное сопоставление показателей миелограмм при первичном и рецидивном РЯ не обнаружило существенных статистических различий, за исключением суммы клеток гранулоцитарного ростка.

Резюмируя, хотелось бы отметить, что небольшая часть образцов КМ в описываемой нами группе больных имела признаки разбавления периферической кровью: низкая клеточность, сниженное содержание элементов эритроидного ростка, снижение индекса созревания нейтрофилов и т.д. Однако в более ранних работах лаборатории иммунологии гемопоэза в пунктатах КМ онкологических больных было выявлено определенное перераспределение морфологически идентифицируемых форм эритрокариот (базофильных, полихроматофильных и оксифильных нормобластов). Наряду с этим также было обнаружено весьма высокое (в ряде случаев выше костно-мозговой нормы) содержание палочкоядерных форм нейтрофилов в пунктатах КМ с признаками разбавления периферической кровью. Но в этих миелограммах повышение числа палочкоядерных форм в нейтрофильном ряду невозможно было объяснить разбавлением периферической кровью, так как их количество в крови было нормальным. Поэтому мы включили пунктаты с повышенным содержанием палочкоядерных нейтрофилов в данную статью. Это будет предметом будущего анализа.

Результаты ряда исследований в совокупности с нашими данными наводят на мысль, что изменения гемопоэза при разных видах опухолей могут носить схожий характер. Это весьма интересное наблюдение, которое требует дальнейшего накопления материала для более глубокого анализа, поскольку может свидетельствовать о своего рода реакции КМ на наличие злокачественной опухоли в организме. Не менее важным, на наш взгляд, также является дальнейшее изучение значимости обнаруженных нами изменений гемопоэза при первичном, а также рецидивном РЯ с целью анализа клинико-морфологических взаимосвязей, определения показаний к иммунофенотипированию КМ при РЯ.

Заключение

В данном исследовании выполнена оценка миелограмм у больных первичным и рецидивным РЯ. Показатели анализируемых образцов КМ значительно различались по сравнению с нормой по количеству ядросодержащих элементов и пропорции клеток миелоидного и эритроидного ростков. Важно отметить, что и при первичном, и при рецидивном РЯ имелись как сходные по большинству параметров, так и различные изменения гемопоэза (снижение клеточности и суммы клеток гранулоцитарного ростка в группе рецидивного рака). По-видимому, эти изменения можно рассматривать как результат системного влияния опухоли, а полученные данные могут послужить основанием для детального иммунофенотипического исследования КМ при РЯ.

Список литературы / References

1. American Cancer Society. Cancer Fact and Figures. 2020. 27 с.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Москва. 2019. 250 с. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Moscow. 2019; 250. (In Russ.)
3. Тюляндина А.С. Клинические и биологические основы выбора рациональной терапии распространенного рака яичников. Дисс. докт. мед. наук. 2018, М, 259 с.

- Tyulandina A.S. Clinical and biological basis for the choice of rational therapy for advanced ovarian cancer. Diss. MD. 2018; M. 259. (In Russ.)
4. Тулицын Н.Н. Костный мозг онкологического больного: стадирование опухолей, гемопоэз, иммунная система. Иммунология гемопоэза. 2018; 16 (2): 10–54. Tupitsyn N.N. Bone marrow of an oncological patient: tumor staging, hematopoiesis, immune system. Immunology of hematopoiesis. 2018; 16 (2): 10–54. (In Russ.)
 5. Чигринова Е.В., Бокин И.И., Жордания К.И., Тулицын Н.Н., Поддубная И.В., Сельчук В.Ю. Микрометастазы в костном мозге у больных раком яичников – новая проблема? Опухоли женской репродуктивной системы. 2007; 1–2: 59–64. Chigrinova E.V., Bokin I.I., Zhordania K.I., Tupitsyn N.N., Poddubnaya I.V., Selchuk V. Yu. Micrometastases in the bone marrow in ovarian cancer patients – a new problem? Tumors of the female reproductive system. 2007; 1–2: 59–64. (In Russ.)
 6. Рябчиков Д.А., Безнос О.А., Дудина И.А., Воронников И.К., Денчик Д.А., Чулкова С.В., Талипов О.А., Тулицын Н.Н. Диссеминированные опухолевые клетки у пациентов с лимфатическим раком молочной железы. Российский биотерапевтический журнал. 2018; 17 (1): 53–57. DOI: 10.17650/1726-9784-2018-17-1-53-57. Ryabchikov D. A., Beznos O. A., Dudina I. A., Vorotnikov I. K., Denchik D. A., Chulkova S. V., Talipov O. A., Tupitsyn N. N. Disseminated tumor cells of luminal breast cancer patients. Russian Journal of Biotherapy. 2018; 17 (1): 53–57. (In Russ.)
 7. Чулкова С.В., Тулицын Н.Н., Джуманазаров Т.М. и др. Обнаружение диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге у больных немелкоклеточным раком легкого. Российский биотерапевтический журнал. 2020; 19 (3): 29–37. DOI: 10.17650/1726-9784-2020-19-3-29-37. Chulkova S. V., Tupitsyn N. N., Djumanazarov T. M., Palladina A. D., Kupryshina N. A., Chernysheva O. A., Alakhverdiyev A. K., Kolbatskaya O. P., Kononets P. V. Detection of disseminated tumor cells in the bone marrow of patients with non-small cell lung cancer. Russian Journal of Biotherapy. 2020; 19 (3): 29–37. (In Russ.)
 8. Banys M., Solomayer E-F., Becker S. et al. Disseminated tumor cells in bone marrow may affect prognosis of patients with gynecologic malignancies. International Journal of Gynecological Cancer. 2009; 19 (5): 948–952. DOI: 10.1111/IGC.0b013e3181a23c4c.
 9. Cheboul I., Blassi C., Wimberger P. et al. Analysis of disseminated tumor cells before and after platinum based chemotherapy in primary ovarian cancer. Do stem cell like cells predict prognosis? Oncotarget. 2015; 7 (18): 26454–26464. DOI: 10.18632/oncotarget.8524.
 10. Крохина О.В. Иммуноцитологическая диагностика микрометастазов рака молочной железы в костный мозг. Иммунология гемопоэза. 2007. 2 (4): 116–132. Krokina O.V. Immunocytological diagnosis of breast cancer micrometastases in the bone marrow. Immunology of hematopoiesis. 2007. 2 (4): 116–132. (In Russ.)
 11. Григорьева Т.А., Безнос О.А., Тулицын Н.Н., Воронников И.К., Сельчук В.Ю., Рябчиков Д.А. Субпопуляции лимфоцитов костного мозга больных раком молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы. 2015; 2: 52–55. DOI: 10.17650/1994-4098-2015-11-2-52-55. Grigorieva T. A., Beznos O. A., Tupitsyn N. N., Vorotnikov I. K., Selchuk V. Yu., Ryabchikov D. A. Lymphocyte subpopulations of bone marrow of breast cancer patients. Tumors of female reproductive system. 2015; 11 (2): 52–55. (In Russ.)
 12. Тимонина Е.Г., Тулицын Н.Н., Подвизников С.О., Спиридонова В.А., Френкель М.А., Колбаская О.П., Чегринетс О.А. Результаты исследования характеристик костного мозга больных плоскоклеточным раком головы и шеи, их клиническое значение. Опухоли головы и шеи. 2016; 6 (1): 55–67. DOI: 10.17650/2222-1468-2016-6-1-55-67. Timonina E. G., Tupitsyn N. N., Podvynnikov S. O., Spiridonova V. A., Frenkel' M. A., Kolbatskaya O. P., Chegrinets O. A. Results of investigating the characteristics of bone marrow in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck, their clinical value. Head and Neck Tumors (HNT). 2016; 6 (1): 55–67. (In Russ.)
 13. Chernysheva O., Markina I., Demidov L. et al. Bone marrow involvement in melanoma. Potentials for detection of disseminated tumor cells and characterization of their subsets by flow cytometry. Cells 2019; 8: 627. DOI: 10.3390/cells8060627. PMID: 31234438.
 14. Луговская С.А., Почтарь М.Е. Морфология клеток костного мозга в норме и патологии, интерпретация миелограмм. М. 2018. С. Lugovskaya S. A., Postman M. E. Morphology of bone marrow cells in health and disease, interpretation of myelograms. M. 2018. (In Russ.)
 15. Воробьев А.И. Руководство по гематологии. М. 2002; (1): 280 с. Vorobiev A. I. Guide to Hematology. M. 2002; (1): 280. (In Russ.)
 16. Тулицын Н.Н., Джуманазаров Т.М., Палладина А.Д., Алахвердиев А.К., Чулкова С.В., Кононетс П.В. Иммунологические показатели костного мозга больных немелкоклеточным раком легкого. Российский биотерапевтический журнал. 2020; 19 (2): 47–54. DOI: 10.17650/1726-9784-2019-19-2-00-00. (In Russ.) Tupitsyn N. N., Djumanazarov T. M., Palladina A. D., Alakhverdiyev A. K., Chulkova S. V., Kononets P. V. Immunological parameters of bone marrow in patients with non-small cell lung cancer. Russian Journal of Biotherapy. 2020; 19 (2): 47–54. DOI: 10.17650/1726-9784-2019-19-2-00-00. (In Russ.)
 17. Мкртчян В.А., Воронников И.К., Чернышева О.А., и др. Взаимосвязь между НК-клетками костного мозга больных раком молочной железы и биологическими особенностями опухоли и эритроцитозом. 2019; 3: 4–13. Mkrtchyan V. A., Vorotnikov I. K., Chernysheva O. A., et al. The relationship between NK cells in the bone marrow of patients with breast cancer and the biological characteristics of the tumor and erythrocytosis. Oncogynecology. 2019; 3: 4–13. (In Russ.)
 18. Тулицын Н.Н., Чэн Ц., Зейналова П.А. Иммунофенотипическое изучение дифференцировки эритрокарицитов костного мозга у больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой. Российский биотерапевтический журнал. 2018; 17 (4): 52–57. DOI: 10.17650/1726-9784-2018-17-4-52-57. Tupitsyn N. N., Jiao C., Zeynalova P. A. Immunophenotypic study of bone marrow erythrokaryocyte differentiation in patients with diffuse large B-cell lymphoma. Russian Journal of Biotherapy. 2018; 17 (4): 52–57. (In Russ.)

Статья поступила / Received 04.03.2021
Получена после рецензирования / Revised 12.03.2021
Принята в печать / Accepted 13.03.2021

Сведения об авторах

С.В. Чулкова, к.м.н., доцент, с.н.с. лаборатории иммунологии гемопоэза¹, доцент кафедры онкологии и лучевой терапии². ORCID: 0000-0003-4412-5019

А.М. Кожоналиева, аспирант кафедры онкологии и лучевой терапии². ORCID: 0000-0001-6573-7669

И.С. Стилиди, д.м.н., проф., акад. РАН, директор¹, зав. кафедрой онкологии и лучевой терапии². ORCID: 0000-0002-0493-1166

И.В. Поддубная, д.м.н., проф., акад. РАН, проректор по лечебной работе и международному сотрудничеству, зав. кафедрой онкологии и паллиативной медицины⁴

А.Д. Палладина, врач клинико-лабораторной диагностики, лаборатории иммунологии гемопоэза¹

О.П. Колбаская, к.м.н., н.с. лаборатории иммунологии гемопоэза¹. ORCID: 0000-0001-8493-9012

К.И. Жордания, д.м.н., проф., в.н.с. отделения комбинированных и лучевых методов лечения онкогинекологических заболеваний¹

Н.А. Купрышина, к.м.н., с.н.с. лаборатории иммунологии гемопоэза¹. ORCID: 0000-0001-8509-0954

И.И. Бокин, к.м.н., врач отделения гинекологии³

Е.В. Артамонова, д.м.н., зав. химиотерапевтическим отделением № 1¹, проф. кафедры². ORCID: 0000-0001-7728-9533

А.В. Егорова, к.м.н., проф., зав. учебной частью кафедры онкологии и лучевой терапии²

Н.М. Лепкова, к.м.н., доцент кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета²

Н.Н. Тулицын, д.м.н., проф., зав. лабораторией иммунологии гемопоэза¹. ORCID: 0000-0003-3966-128X

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

²ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени И.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

³Медицинская клиника ООО «Национальное агентство клинической фармакологии и фармации», Москва

⁴ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Светлана Васильевна Чулкова. E-mail: chulkova@mail.ru.

About authors

S. V. Chulkova, PhD Med, associate prof., senior researcher at Haematopoiesis Immunology Laboratory¹, assistant prof. at Oncology And Radiotherapy Dept². ORCID: 0000-0003-4412-5019

A. M. Kozhonalieva, post-graduate student at Oncology and Radiotherapy Dept². ORCID: 0000-0001-6573-7669

I. S. Styliadi, DM Sci, prof., acad. of RAS, director¹, head of Oncology and Radiotherapy Dept². ORCID: 0000-0002-0493-1166

I. V. Poddubnaya, DM Sci, prof., acad. of RAS, vice-rector for medical work and international cooperation, head of Oncology and Palliative Medicine Dept⁴

A. D. Palladina, doctor of clinical laboratory diagnostics at Haematopoiesis Immunology Laboratory¹

O. P. Kolbatskaya, PhD Med, researcher at Haematopoiesis Immunology Laboratory¹. ORCID: 0000-0001-8493-9012

K. I. Zhordania, DM Sci, prof., leading researcher at Dept of Combined and Radiation Methods of Oncogynecological Diseases Treatment¹

N. A. Kupryshina, PhD Med, senior researcher at Haematopoiesis Immunology Laboratory¹. ORCID: 0000-0001-8509-0954

I. I. Bokin, PhD Med, physician at Department of Gynecology³

E. V. Artamonova, DM Sci, head of Chemotherapy Dept No. 1¹, prof. at Oncology and Radiotherapy Dept². ORCID: 0000-0001-7728-9533

A. V. Egorova, PhD Med, prof., head of Educational Dept of Oncology and Radiotherapy Dept of Medical Faculty²

N. M. Lepkova, PhD Med, associate prof. at Oncology and Radiotherapy Dept of Medical Faculty²

N. N. Tupitsyn, DM Sci, prof., head of Haematopoiesis Immunology Laboratory¹. ORCID: 0000-0003-3966-128X

¹National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin, Moscow, Russia

²Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

³National Agency of Clinical Pharmacology and Pharmacy, Moscow, Russia

⁴Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia

Corresponding author: Chulkova Svetlana V. E-mail: chulkova@mail.ru.

Для цитирования: Чулкова С.В., Кожоналиева А.М., Стилиди И.С., Поддубная И.В., Палладина А.Д., Колбаская О.П., Жордания К.И., Купрышина Н.А., Бокин И.И., Артамонова Е.В., Егорова А.В., Лепкова Н.М., Тулицын Н.Н. Сравнительная оценка показателей миелограммы при первичном и рецидивном раке яичников. Медицинский алфавит. 2021; (10): 39–45. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-10-39-45>

For citation: Chulkova S. V., Kozhonalieva A. M., Styliadi I. S., Poddubnaya I. V., Palladina A. D., Kolbatskaya O. P., Zhordania K. I., Kupryshina N. A., Bokin I. I., Artamonova E. V., Egorova A. V., Lepkova N. M., Tupitsyn N. N. Characteristics of hematopoiesis in primary and recurrent ovarian cancer. Medical alphabet. 2021; (10): 39–45. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-10-39-45>



XIII ВСЕРОССИЙСКИЙ
НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ



МЕДИЦИНСКАЯ
ДИАГНОСТИКА

2021

25-27 МАЯ

МЕСТО
ПРОВЕДЕНИЯ

МВЦ «КРОКУС ЭКСПО»,
3 ПАВИЛЬОН, 4 ЭТАЖ, 20 ЗАЛ,
МЕТРО МЯКИНИНО

КОНТАКТЫ

Регистрация участников
и загрузка тезисов

Николай Скибин

reg@mediexpo.ru

+7 (495) 721-88-66 (111)

+7 (929) 646-51-66

Бронирование гостиниц,
заказ авиа и ж/д билетов,
экскурсии

Елена Лазарева

hotel@medievent.ru

+7 (495) 721-88-66 (119)

+7 (926) 095-29-02

Участие компаний в выставке
«МедФармДиагностика – 2021»

Менеджер проекта

Светлана Ранская

svetlana@mediexpo.ru

+7 (495) 721-88-66 (108)

+7 (926) 610-23-74

Аккредитация СМИ
Менеджер по рекламе и PR

Ольга Еремеева

pr@mediexpo.ru

+7 (495) 721-88-66 (125)

+7 (926) 611-23-59

Конгресс-оператор
ООО «МЕДИ ЭКСПО»

expo@mediexpo.ru

mediexpo.ru

+7 (495) 721-88-66

M+D МЕДИ ЭКСПО

В РАМКАХ ФОРУМА

XV ЮБИЛЕЙНЫЙ
ВСЕРОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС
ЛУЧЕВЫХ ДИАГНОСТОВ И ТЕРАПЕВТОВ
«РАДИОЛОГИЯ – 2021»



ОЧНО

10-Й МОСКОВСКИЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ КУРС
ПОД ЭГИДОЙ ISUOG И РАСУДМ
«АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ
ДИАГНОСТИКИ В МЕДИЦИНЕ МАТЕРИ И ПЛОДА»



ОНЛАЙН

XIV НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
ИНТЕРВЕНЦИОННЫХ ОНКОРАДИОЛОГОВ



ОЧНО

XIII ВСЕРОССИЙСКАЯ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
«ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА – 2021»



ОЧНО

XIII МЕЖДУНАРОДНАЯ
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ВЫСТАВКА
«МЕДФАРМДИАГНОСТИКА – 2021»



ОЧНО

Организационный комитет национального конгресса
лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2021»
(по вопросам участия в научной программе)
ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)
Кафедра лучевой диагностики и терапии
119991, Москва, ул. Большая Пироговская, 6/1
+7 (499) 248-77-91
+7 (499) 248-75-07
radiolog@inbox.ru

По вопросам научной программы, тезисов и докладов
конференции «Функциональная диагностика – 2021»
Зав. отделом кардиологии ФГАУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
проф. Геннадий Георгиевич Иванов
lvgen2004@mail.ru

Секретарь конференции
«Функциональная диагностика – 2021»
Фоменко Евгения Васильевна
+7 (925) 357-94-43

- ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
- Санкт-Петербургское радиологическое общество
- ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России
- Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена
- ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России
- ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»
- Российская ассоциация специалистов ультразвуковой диагностики в медицине
- Российское Общество Рентгенологов и Радиологов
- Общество интервенционных онкорadiологов
- Российская ассоциация маммологов
- АНО «Национальный конгресс лучевых диагностов»
- Российская ассоциация специалистов функциональной диагностики

Роль воспаления и провоспалительного цитокина IL-1 β в патогенезе и метастазировании рака легких (обзор)

Е. В. Артамонова^{1,2}, Л. В. Лактионова^{1,3}

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

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени И. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

³ЗАО «Медицинский центр в Коломенском», Москва

РЕЗЮМЕ

Хроническое воспаление ассоциировано с повышенным риском развития онкологических заболеваний, в том числе рака легкого. Сложное опухолевое микроокружение, формируемое в условиях хронического воспалительного процесса, способствует росту опухоли, инвазии, ангиогенезу и метастазированию. Интерлейкин-1 β (IL-1 β) – провоспалительный цитокин, играющий важную роль в развитии опухолево-ассоциированного воспаления. Повышенный уровень IL-1 β в физиологических жидкостях связан с неблагоприятным прогнозом развития заболевания и инвазивным ростом опухоли. Связывание IL-1 β с рецептором и активация сигнальных путей, включая MAPK, COX-2 и NF- κ B, приводят к накоплению в опухолевом микроокружении иммуносупрессорных клеток и выработке медиаторов, способствующих опухолевому росту. Селективное ингибирование IL-1 β может повысить эффективность иммунотерапии и химиотерапии путем усиления противоопухолевого иммунного ответа. В данном обзоре рассмотрена роль опухолево-ассоциированного воспаления и IL-1 β в патогенезе рака легкого.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: опухоль-ассоциированное воспаление, IL-1 β , опухолевое микроокружение, рак легких.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Role of inflammation and pro-inflammatory cytokine IL-1 β in pathogenesis and metastasis of lung cancer (review)

E. V. Artamonova^{1,2}, L. V. Laktionova^{1,3}

¹National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin, Moscow, Russia

²Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

³Medical Center in Kolomenskoye, Moscow, Russia

SUMMARY

Pro-tumor inflammation is associated with increased risk of oncologic malignancies development, including lung cancer. Complex tumor microenvironment which is formed during chronic inflammation contributes to tumor growth, progression, angiogenesis and metastasis. Interleukin-1 β (IL-1 β) is a cytokine, which plays a key role in pro-tumor inflammation development. Increased level of IL-1 β in blood is related to poor prognosis of lung cancer and tumor invasiveness. IL-1 β binds to its receptor and activates signaling pathways such as MAPK, COX-2 and NF- κ B, which leads to tumor infiltration with immunosuppressive cells and tumor growth promotion. Selective inhibition of IL-1 β can improve the effectiveness of immunotherapy and chemotherapy via enhancing of anti-tumor immunity. In this review we observe a crucial role of pro-tumor inflammation and IL-1 β in lung cancer pathogenesis.

KEY WORDS: pro-tumor inflammation, IL-1 β , tumor microenvironment, lung cancer.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Хронический воспалительный процесс, наряду с устойчивостью к апоптозу, способностью к активной пролиферации, инвазии и метастазированию, является одним из отличительных признаков рака [1].

В некоторых случаях хроническое воспаление предшествует трансформации нормальных клеток в злокачественные. Показано, что онкогенное воздействие табачного дыма и развитие рака легких у мышей являются результатом хронического воспаления, вызванного вдыханием табачного дыма [2]. Длительное воздействие таких внешних факторов, как асбестовая пыль, диоксид кремния и других вдыхаемых токсинов, приводит к развитию хронической обструктивной болезни легких, которая способствует малигнизации клеток и развитию рака [3–4].

В других случаях, наоборот, злокачественная трансформация предшествует воспалению. Гиперактивация онкогенов, хромосомные перестройки и другие генетические изменения, подавление активности генов – супрессоров

опухоли – все эти события приводят к злокачественной трансформации клеток и возникновению хронического воспалительного ответа.

Независимо от того, каким образом возникает опухолево-ассоциированное воспаление, вокруг опухоли формируется микроокружение, в состав которого, помимо фибробластов и стромальных клеток, входят различного типа иммунные клетки: клетки, отвечающие за реализацию врожденного иммунного ответа (макрофаги, нейтрофилы, тучные клетки, миелоидные супрессорные клетки, дендритные клетки и NK-клетки) и приобретенного иммунного ответа (Т- и В-лимфоциты) [1, 5–6]. Различные медиаторы воспаления, секретируемые иммунными клетками, обнаруживаются в опухолевом микроокружении всех типов опухолей как в экспериментальных модельных животных, так и человека уже на самых ранних стадиях развития рака. Количественное соотношение различного типа секретируемых хемокинов, цитокинов и медиаторов



Рисунок 1. Баланс цитокинов и состав опухолевого микроокружения определяет, в каком направлении будет развиваться рак – в сторону роста или регрессии опухоли.

воспаления в опухолевом микроокружении определяет, в какую сторону будет смещено равновесие: в сторону противоопухолевого иммунитета или сторону иммунной супрессии и дальнейшего развития опухоли [7–8] (рис. 1).

Один из компонентов, играющих ключевую роль в регуляции опухоль-ассоциированного воспаления, – провоспалительный цитокин IL-1 β . С одной стороны, IL-1 β участвует в активации врожденного иммунного ответа и в урегулировании острого воспаления, активируя адаптивный противоопухолевый ответ. С другой – выработка IL-1 β в результате хронического воспаления, наоборот, приводит к росту и развитию опухоли [9, 10].

В данном обзоре рассмотрена роль иммунной системы в общем и цитокина IL-1 β в частности в формировании опухоль-ассоциированного воспаления, а также механизмы, с помощью которых IL-1 β оказывает влияние на поддержание опухолевого роста, инвазию, метастазирование и ангиогенез.

Иммунная система: двойной агент в борьбе с раком

Между опухолевыми и иммунными клетками микроокружения существует тесное взаимодействие. На разных этапах развития опухоли клетки иммунной системы в микроокружении могут проявлять как онкосупрессорные свойства, так и, наоборот, оказывать благоприятное воздействие на опухолевую прогрессию [11].

Двоякая роль иммунной системы в процессе онкогенеза отражена в известной концепции опухолевого иммуноредактирования [12]. Иммунная система может отличить раковые клетки от нормальных за счет презентации опухолевыми клетками определенных сигнальных последовательностей на их поверхности – так называемых опухолевых антигенов. На ранних стадиях опухолевого развития раковые клетки, на поверхности которых активно презентуются антигены, узнаются и уничтожаются цитотоксическими иммунными клетками (например, НК-клетками или CD8⁺-цитотоксическими Т-клетками). Однако некоторые клетки опухоли в результате различных событий (нарушения презентации антигенов, секреции супрессорных цитокинов) перестают узнаваться иммунными клетками и не уничтожаются, но при этом рост и развитие опухоли все еще находятся под контролем иммунитета. Наступает так называемая стадия равновесия: опухолевые и иммунные клетки существуют бок о бок. В таком равновесном состоянии

микроопухоли могут находиться годами в организме и не детектироваться инструментальными методами. В опухолевых клетках, как в динамической системе, постоянно происходят какие-либо изменения и мутации, которые со временем приводят к развитию механизмов резистентности к цитостатическим воздействиям со стороны иммунитета. Клетки опухоли приобретают иммуносупрессорные свойства, перестают уничтожаться иммунными клетками и начинают использовать ресурсы микроокружения для активного размножения, ангиогенеза и прогрессии.

Основные механизмы, за счет которых опухоли избегают уничтожения иммунной системой, можно разделить на три большие группы: 1) активация сигнальных каскадов и усиление экспрессии генов, способствующих росту и развитию опухоли; 2) привлечение в микроокружение иммунных клеток, обладающих иммуносупрессорными свойствами; 3) экспрессии PD-L1 после инфильтрации Т-клетками [12].

Роль IL-1 β в развитии рака легких IL-1 β как один из ключевых игроков микроокружения

IL-1 β является самым распространенным и значимым цитокином в опухолевом микроокружении, способным активно участвовать в опухоль-ассоциированном воспалении за счет регуляции синтеза других провоспалительных цитокинов.

Повышение уровня экспрессии IL-1 β характерно для многих видов опухолей, включая рак легких, и связано с неблагоприятным прогнозом и агрессивным течением заболевания [13, 14]. IL-1 β в опухолевом микроокружении секретируется преимущественно макрофагами, и поддержание опухолевого роста и метастазирования осуществляется с помощью разных механизмов. IL-1 β активирует экспрессию генов, способствующих неоангиогенезу, а также выработку медиаторов, обеспечивающих устойчивость к апоптозу. Кроме того, IL-1 β способствует инфильтрации в опухолевое микроокружение миелоидных клеток, ингибирующих противоопухолевый иммунный ответ [9, 10, 15].

Молекулярные механизмы IL-1 β -опосредованного развития опухоли

Опухоль-ассоциированное воспаление оказывает влияние на все этапы онкогенеза: от стадии инициации, через промоцию и вплоть до метастазирования. IL-1 β



IL-1 β

- 1 Иницирует опухолевой рост путем повреждения ДНК и эпигенетических изменений.
- 2 Угнетает противоопухолевый иммунный ответ
- 3 Активирует STAT3 и NF- κ B, что приводит к пролиферации опухолевых клеток и ангиогенезу
- 4 Поддерживает метастазирование за счет индукции эпителиально-мезенхимального перехода.

Рисунок 2. Влияние IL-1 β на различные этапы канцерогенеза.

Примечание: АФК – активные формы кислорода, АФА – активные формы азота, STAT3 и NF- κ B – факторы транскрипции.

вовлечен во все стадии канцерогенеза (рис. 2). Ключевые механизмы, с помощью которых IL-1 β стимулирует онкогенез – поддержание хронического воспаления [16], активация эндотелиальных клеток [17], ангиогенез [18] и инфильтрация опухоли иммуносупрессорными клетками. В совокупности эти механизмы подавляют адаптивный иммунный ответ и приводят к опухолевому росту и метастазированию [16].

IL-1 β способствует злокачественной трансформации клеток за счет увеличения частоты возникновения в них мутаций и увеличения скорости пролиферации мутантных клеток [19]. IL-1 β в опухолевом микроокружении индуцирует синтез активных форм кислорода (АФК) и азота (АФА), которые способны вызывать повреждения ДНК и геномную нестабильность.

IL-1 β продуцируется ограниченным числом иммунных клеток микроокружения, в основном макрофагами и в меньшей степени моноцитами и дендритными клетками. IL-1 β связывается со своим рецептором IL-1R1 на поверхности других клеток, в результате чего происходит активация таких транскрипционных факторов, как NF- κ B, STAT3 и сигнальных путей MAPK [20, 21] (рис. 3). Эти сигнальные пути активируют гены, ответственные за рост и выживание опухолевых клеток, их пролиферацию и ангиогенез [22]. По механизму положительной обратной связи транскрипционные факторы NF- κ B и STAT3 индуцируют синтез хемокинов, которые привлекают больше иммунных и воспалительных клеток в микроокружение – таким образом опухоль-ассоциированное воспаление поддерживает само себя.



Рисунок 3. Молекулярные механизмы действия IL-1 β в онкогенезе.

Примечание: MCK – миелоидные супрессорные клетки, CXCL2 – хемокин семейства CXC, GM-CSF – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, MMP – матриксная металлопротеиназа, VEGF – фактор роста эндотелия сосудов.

Транскрипционный фактор NF-κB, как правило, активен в раковых клетках и регулирует экспрессию генов, ответственных за движение по клеточному циклу, клеточную смерть, эпителиально-мезенхимальный переход и другие процессы, важные для развития опухоли [23]. IL-1β активирует NF-κB-сигналинг и экспрессию генов, ответственных за клеточную миграцию [24].

Сигнальный белок и активатор транскрипции STAT3 активируется в результате действия множества цитокинов, гормонов и факторов роста, и способствует пролиферации опухолевых клеток, уходу от апоптоза и ангиогенезу [25]. Активация STAT3 нарушает цитотоксическое действие NK-клеток и CD8⁺ Т-клеток, созревание и презентацию антигенов дендритными клетками, а также стимулирует дифференцировку Т-регуляторных клеток, что в совокупности оказывает иммуносупрессорное действие [25]. Также аномальная активация STAT3 в миелоидных клетках-предшественниках блокирует их дифференцировку в зрелые миелоидные клетки и тем самым способствует распространению миелоидных супрессорных клеток в опухолевом микроокружении [26].

В результате активации вышерассмотренных сигнальных каскадов происходит высвобождение гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, который рекрутирует М2-макрофаги и миелоидные супрессорные клетки и способствует их инфильтрации в опухолевое микроокружение, что способствует уходу опухолевых клеток от иммунного ответа [3, 27].

IL-1β – мощный индуктор синтеза циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2)-зависимых простагландинов (ПГ), которые также способствуют иммуносупрессии, опухолевой инвазии [28, 29], эпителиально-мезенхимальному переходу [30] и ангиогенезу [31]. При немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ) IL-1β-опосредованная активация путей ЦОГ-2 приводит к ингибированию онкосупрессорной микроРНК miR-101 [32]. Было установлено, что ПГ-опосредованная активация протоонкогена c-Myc и последующее увеличение экспрессии oncomiR-17–92 приводят к устойчивости к апоптозу клеток НМРЛ [33].

IL-1β способствует развитию опухоли путем активации ангиогенеза [34]. IL-1β индуцирует экспрессию хемокина CCL2 в макрофагах – важного регулятора ангиогенеза и опухолевого роста [35], увеличивает экспрессию VEGF и молекул клеточной адгезии на эндотелии сосудов [36].

Влияние IL-1β на формирование опухолевого микроокружения

IL-1β играет важную роль в формировании опухолевого микроокружения. Этот цитокин стимулирует инфильтрацию иммуносупрессорных клеток (МСК, нейтрофилов, дендритных клеток и макрофагов) в микроокружение, тем самым подавляя противоопухолевый иммунный ответ [37, 38].

Макрофаги являются наиболее распространенными и важными иммунными клетками микроокружения [39]. Существует два фенотипа активированных макрофагов: М1-макрофаги (провоспалительный фенотип)

и М2-макрофаги (иммуномодуляторный фенотип) [40]. Макрофаги типа М1 активно вырабатывают провоспалительные цитокины и характеризуются выраженной цитолитической противоопухолевой активностью [41]. Напротив, М2-макрофаги характеризуются продукцией иммуносупрессорных цитокинов, подавляют иммунный ответ и стимулируют регенерацию ткани после воспалительной реакции [42]. IL-1β усиливает инфильтрацию опухоли макрофагами М2-типа.

Клинические и экспериментальные данные свидетельствуют о том, что опухоли с повышенной инфильтрацией макрофагов с М2-фенотипом ассоциированы с худшим прогнозом течения заболевания и устойчивостью к терапии [43], в то время как инфильтрация макрофагами типа М1 способствует опухолевой регрессии [44]. В частности, для пациентов с НМРЛ установлена тесная взаимосвязь между количеством М2-макрофагов в опухолевом микроокружении и скоростью прогрессии болезни, что говорит о важной роли М2 макрофагов в развитии НМРЛ [45]. При культивировании макрофагов *in vitro* совместно с различными клеточными линиями НМРЛ наблюдались активация опухолевой инвазии, гиперэкспрессия онкогенов и повышение плотности микрососудистой опухолевой сети по сравнению с клеточными линиями НМРЛ, которые культивировались в отсутствии макрофагов [46].

Помимо привлечения М2-макрофагов, клетки опухоли и микроокружения продуцируют медиаторы, способствующие привлечению миелоидных супрессорных клеток (МСК) и регуляторных Т-клеток, которые ингибируют противоопухолевый Т-клеточный ответ [47–49]. IL-1β активирует ЦОГ-2, участвующую в синтезе простагландинов, которые способствуют размножению и распространению МСК [50]. МСК представляют собой гетерогенную популяцию незрелых миелоидных клеток-предшественников, которые впоследствии дифференцируются в макрофаги, дендритные клетки и гранулоциты [51]. МСК продуцируют IL-1β и другие провоспалительные медиаторы, активирующие продукцию VEGF и других факторов ангиогенеза, которые запускают деление эндотелиальных клеток и образование новых кровеносных сосудов. Показано, что селективное ингибирование IL-1β уменьшает инфильтрацию МСК в опухолевое микроокружение и способствует регрессии опухоли [52].

***In vitro* и *in vivo* ингибирование IL-1β**

Результаты доклинических исследований свидетельствуют о положительных последствиях ингибирования IL-1β. В макрофагах, выделенных из мышей с нокдауном по IL-1β, не наблюдалось развития воспалительного процесса, а также отсутствовал рост опухоли или метастазы по сравнению с мышами дикого типа. Ингибирование IL-1β с помощью антител подавляло опухолевый рост и усиливало противоопухолевый иммунитет у мышей за счет прекращения воспалительного процесса и активации дифференцировки миелоидных супрессорных клеток в макрофаги типа М1 [53, 54].

IL-1 β и анти-PD-1 – терапия

В дополнение к своему прямому воздействию на злокачественные клетки, химио- и лучевая терапия могут вызывать опухоль-ассоциированное воспаление (как результат некротической гибели клеток опухоли и окружающих тканей), которое создает благоприятную среду для регенерации опухоли и возникновению резистентности к терапии [55, 56]. Большое разнообразие иммунотерапевтических подходов (моноклональные антитела, ингибиторы контрольных точек иммунного ответа, CAR-T терапия) нацелены на активацию подавленной иммунной системы пациентов для уничтожения опухолевых клеток. Ингибирование IL-1 β может повысить эффективность иммунотерапевтических и химиотерапевтических подходов путем изменения функционального профиля клеток опухолевого микроокружения с иммуносупрессорного на противоопухолевый.

Исследования мышиных моделей рака молочной железы показали, что ингибирование IL-1 β приводит к подавлению опухолевого ангиогенеза и пролиферации [52]. Были рассмотрены четыре случая: моно-анти-IL-1 β – терапия, моно-анти-PD-1 – терапия, комбинация анти-IL-1 β и анти-PD-1, контрольный образец. Поскольку повышенное количество инфильтрированных МСК коррелирует с устойчивостью к ингибиторам контрольных точек иммунного ответа [57, 58], гипотеза состояла в том, что связывание IL-1 β сократит количество МСК и макрофагов в опухолевом микроокружении, в то время как анти-PD-1 – терапия восстановит противоопухолевую активность цитотоксических Т-клеток. Как анти-PD-1, так и анти-IL-1 β в монорежимах снижали скорость роста опухоли по сравнению с контролем, однако использование комбинации анти-PD-1 и анти-IL-1 β позволило полностью подавить опухолевый рост, что сопровождалось значительным увеличением количества цитотоксических Т-клеток в опухолевом микроокружении [53].

Известно, что лучшим ответом на иммунотерапию обладают так называемые горячие опухоли, характеризующиеся высокой мутационной нагрузкой и повышенной инфильтрацией CD8⁺-цитотоксических Т-лимфоцитов. Скопление иммуносупрессорных клеток и недостаточная инфильтрация Т-клеток в опухолевом микроокружении часто наблюдаются в так называемых холодных опухолях, что коррелирует с неблагоприятным течением заболевания и первичной резистентностью к иммунотерапии. Поэтому разработка лекарственных средств, которые позволят сократить инфильтрацию опухоли макрофагами, МСК, Т-регуляторными клетками и другими иммуносупрессорными клетками, может позволить преодолеть резистентность к ингибиторам контрольных точек иммунитета.

Заключение

Хронический воспалительный процесс – неотъемлемая часть развития и прогрессии злокачественных образований. Опухоль-ассоциированное воспаление оказывает влияние на все этапы формирования неоплазий – от злокачественной трансформации до метастазирования. В ре-

зультате развития воспаления происходят инфильтрация опухоли иммунными клетками и формирование особого микроокружения, которое подавляет противоопухолевый иммунный ответ. Медиаторы, цитокины и продукты воспаления способны повышать выживаемость, инвазию, миграцию опухолевых клеток, усиливать неоангиогенез. Провоспалительный цитокин IL-1 β , вырабатываемый как клетками опухоли, так и иммунными клетками микроокружения, запускает сигнальные пути, которые создают благоприятные условия для выживания и пролиферации опухолевых клеток, а также способствуют их ускользанию от иммунологического контроля. Часто воспаление, возникающее в результате терапии рака, обуславливает резистентность оставшихся клеток опухоли к последующим линиям терапии. Селективное ингибирование IL-1 β может повысить эффективность иммунотерапевтических подходов за счет подавления опухоль-ассоциированного воспаления, которое поддерживает регенерацию и устойчивость злокачественных клонов.

Список литературы / References

1. Grivennikov S.I., Greten F.R., Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell*. 2010; 140: 883–899.
2. Takahashi H., Ogata H., Nishigaki R., Broide D.H., Karin M. Tobacco smoke promotes lung tumorigenesis by triggering IKK β - and JNK1-dependent inflammation. *Cancer Cell*. 2010; 17: 89–97.
3. O'Callaghan D.S., O'Donnell D., O'Connell F., O'Byrne K.J. The role of inflammation in the pathogenesis of non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2010; 5: 2024–2036.
4. Lee J.M., Yanagawa J., Peebles K.A., Sharma S., Mao J.T., Dubinett S.M. Inflammation in lung carcinogenesis: new targets for lung cancer chemoprevention and treatment. *Crit. Rev Oncol Hematol*. 2008; 66: 208–217.
5. Mantovani A. et al. Cancer-related inflammation. *Nature*. 2008; 454: 436–444.
6. Mantovani A. Cancer: inflaming metastasis. *Nature*. 2009; 457: 36–37.
7. Lin W.W., Karin M. A cytokine-mediated link between innate immunity, inflammation, and cancer. *J. Clin. Invest.* 2007; 117: 1175–1183.
8. Smyth M.J., Dunn G.P. and Schreiber, R.D. Cancer immunosurveillance and immunoeediting: the roles of immunity in suppressing tumor development and shaping tumor immunogenicity. *Adv. Immunol.* 2006; 90: 1–50.
9. Van Gorp H., Lamkanfi M. The emerging roles of inflammasome-dependent cytokines in cancer development. *EMBO Rep*. 2019; 6: e47575.
10. Bunt S. et al. Inflammation induces myeloid-derived suppressor cells that facilitate tumor progression. *J Immunol*. 2006; 176: 284–290.
11. Apte R.N. et al. The involvement of IL-1 in tumorigenesis, tumor invasiveness, metastasis and tumor-host interactions. *Cancer Metastasis Rev*. 2006; 25: 387–408.
12. O'Donnell J.S., Teng M.W.L., Smyth M.J. Cancer immunoeediting and resistance to T cell-based immunotherapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019; 16 (3): 151–167.
13. Elaraj D.M. et al. The role of interleukin 1 in growth and metastasis of human cancer xenografts. *Clin Cancer Res*. 2006; 12: 1088–1096.
14. Apte R.N., Voronov E. Is interleukin-1 a good or bad 'guy' in tumor immunobiology and immunotherapy? *Immunol Rev*. 2008; 222: 222–241.
15. Di Paolo N.C., Shayakhmetov D.M. Interleukin 1 α and the inflammatory process. *Nat Immunol*. 2016; 17: 906–913.
16. Bent R., Moll L., Grabbe S., Bros M. Interleukin-1 Beta-A Friend or Foe in Malignancies? *Int J Mol Sci*. 2018; 19: 2155.
17. Steel J.L. et al. Prospective analyses of cytokine mediation of sleep and survival in the context of advanced cancer. *Psychosom. Med*. 2018; 80: 483–491.
18. Apte R.N. et al. Effects of micro-environment- and malignant cell-derived interleukin-1 in carcinogenesis, tumour invasiveness and tumour-host interactions. *Eur. J. Cancer* 2006; 42: 751–759.
19. Gottschlich A., Endres S., Kobold S. Can we use interleukin-1 β blockade for lung cancer treatment? *Transl Lung Cancer Res*. 2018; 7 (Suppl 2): 160–164.
20. Huang Y., Chen R., Zhou J. E2F1 and NF- κ B: Key mediators of inflammation-associated cancers and potential therapeutic targets. *Curr. Cancer Drug Targets*. 2016; 16: 765–772.
21. Kim E.K., Choi E.J. Compromised MAPK signaling in human diseases: An update. *Arch. Toxicol*. 2015; 89: 867–882.
22. Yu H., Pardoll D., and Jove R. STATs in cancer inflammation and immunity: a leading role for STAT3. *Nat. Rev. Cancer*. 2009; 9: 798–809.
23. Candido J., Hagemann T. Cancer-related inflammation. *J Clin Immunol*. 2013; 33: 79–84.
24. Chen L., Deng H., Cui H., et al. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*. 2018; 9: 7204–7218.
25. Mohrher J., Uras I.Z., Moll H.P., Casanova E. STAT3: versatile functions in non-small cell lung cancer. *Cancers* 2020; 12 (5): 1017.
26. Gabrilovich D.L., Nagaraj S. Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system. *Nat Rev Immunol*. 2009; 9 (3): 162–174.

27. Mortaz E., Henricks P.A., Kraneveld A.D., Givi M.E., Garssen J., Folkerts G. Cigarette smoke induces the release of CXCL-8 from human bronchial epithelial cells via TLRs and induction of the inflammasome. *Biochim Biophys Acta*. 2011; 1812: 1104–1110.
28. Sharma S., Yang S.C., Zhu L. et al. Tumor cyclooxygenase-2/prostaglandin E2-dependent promotion of FOXP3 expression and CD4+ CD25+ T regulatory cell activities in lung cancer. *Cancer Res*. 2005; 65: 5211–5220.
29. Sharma S., Stolina M., Yang S.C., et al. Tumor cyclooxygenase 2-dependent suppression of dendritic cell function. *Clin Cancer Res*. 2003; 9: 961–968.
30. Dohadwala M., Batra R.K., Luo J. et al. Autocrine/paracrine prostaglandin E2 production by non-small cell lung cancer cells regulates matrix metalloproteinase-2 and CD44 in cyclooxygenase-2-dependent invasion. *J Biol Chem*. 2002; 277: 50828–50833.
31. Pold M., Zhu L.X., Sharma S et al. Cyclooxygenase-2-dependent expression of angiogenic CXC chemokines ENA-78/CXC Ligand (CXCL) 5 and interleukin-8/CXCL8 in human non-small cell lung cancer. *Cancer Res*. 2004; 64: 1853–1860.
32. Castro D., Moreira M., Gouveia A.M., Pozza D.H., De Mello R.A. MicroRNAs in lung cancer. *Oncotarget*. 2017; 8: 81679–81685.
33. Kysan K., Kusko R., Grogan T et al. PGE2-driven expression of c-Myc and oncomiR-17-92 contributes to apoptosis resistance in NSCLC. *Mol Cancer Res*. 2014; 12: 765–774.
34. Voronov E. et al. IL-1 is required for tumor invasiveness and angiogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci*. 2003; 100: 2645–2650.
35. Lim S.Y., Yuzhalin A.E., Gordon-Weeks A.N., Muschel R.J. Targeting the CCL2-CCR2 signaling axis in cancer metastasis. *Oncotarget* 2016; 7: 28697–28710.
36. Slaats J., Ten Oever J., van de Veerdonk F.L., Netea M.G. IL-1b/IL-6/CRP and IL-18/ferritin: distinct inflammatory programs in infections. *PLoS Pathog*. 2016; 12: e1005973.
37. Guo B., Fu S., Zhang J., Liu B., Li Z. Targeting inflammasome/IL-1 pathways for cancer immunotherapy. *Sci Rep*. 2016; 6: 36107.
38. Corzo CA, et al. Mechanism regulating reactive oxygen species in tumor-induced myeloid-derived suppressor cells. *J Immunol*. 2009; 182: 5693–570.
39. Solinas G., Germano G., Mantovani A., Allavena P. Tumor-associated macrophages (TAM) as major players of the cancer-related inflammation. *J Leukoc Biol*. 2009; 86: 1065–1073.
40. Монастырская Е.А., Лямина С.В., Малышев И.Ю. M1 и M2 фенотипы активированных макрофагов и их роль в иммунном ответе и патологии. *Патогенез* 2008, Т. 6, № 4., С. 31–39.
41. Mills C.D., Lenz L.L., Harris R.A. A breakthrough: macrophage-directed cancer immunotherapy. *Cancer Res*. 2016; 76: 513–516.
42. Allavena P., Sica A., Solinas G et al. The inflammatory micro-environment in tumor progression: The role of tumor-associated macrophages. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008; 66: 1–9.
43. Nam S.J., Go H., Paik J.H., Kim T.M., Heo D.S., Kim C.W., Jeon Y.K. An increase of M2 macrophages predicts poor prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone. *Leuk Lymphoma*. 2014; 55: 2466–2476.
44. Yuan A. et al. Opposite Effects of M1 and M2 Macrophage Subtypes on Lung Cancer Progression. *Sci Rep*. 2015; 5: 14273.
45. Suzuki K. et al. Prognostic immune markers in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2011; 17: 5247–5256.
46. Chen J.J. et al. Tumor-associated macrophages: the double-edged sword in cancer progression. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 953–964.
47. Bates G.J. et al. Quantification of regulatory T cells enables the identification of high-risk breast cancer patients and those at risk of late relapse. *J Clin Oncol*. 2006; 24: 5373–5380.
48. Kotsakis A. et al. Prognostic value of circulating regulatory T cell subsets in untreated non-small cell lung cancer patients. *Sci Rep*. 2016; 6: 39247.
49. Zhou J. et al. Increased intratumoral regulatory T cells are related to intratumoral macrophages and poor prognosis in hepatocellular carcinoma patients. *Int J Cancer*. 2009; 125 (7): 1640–1648.
50. Ostrand-Rosenberg S., Sinha P. Myeloid-derived suppressor cells: Linking inflammation and cancer. *J. Immunol*. 2009; 182: 4499–4506.
51. Sinha P., Clements V.K., Fulton A.M., Ostrand-Rosenberg S. Prostaglandin E2 promotes tumor progression by inducing myeloid-derived suppressor cells. *Cancer Res*. 2007; 67: 4507–4513.
52. Kaplanov I., et al. Blocking IL-1b reverses the immunosuppression in mouse breast cancer and synergizes with anti-PD-1 for tumor abrogation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2019; 116: 1361–1369.
53. Dinarello C.A. Why not treat human cancer with interleukin-1 blockade? *Cancer Metastasis Rev*. 2010; 29: 317–329.
54. Carmi Y., Dotan S., Rider P. et al. The role of IL-1beta in the early tumor cell-induced angiogenic response. *J Immunol*. 2013; 190: 3500–3509.
55. Zhang Q., Zhu B., Li Y. Resolution of cancer-promoting inflammation: a new approach for anticancer therapy. *Front Immunol*. 2017; 8: 71.
56. Zong W.X., and Thompson, C.B. Necrotic death as a cell fate. *Genes Dev*. 2006; 20: 1–15.
57. Weide C. et al. Myeloid-derived suppressor cells predict survival of patients with advanced melanoma: comparison with regulatory T cells and NY-ESO-1- or melan-A-specific T cells. *Clin Cancer Res*. 2014; 20: 1601–1609.
58. Bjoern J. et al. Immunological correlates of treatment and response in stage IV malignant melanoma patients treated with ipilimumab. *Oncoimmunology*. 2016; 5: e1100788.

Статья поступила / Received 01.03.2021
Получена после рецензирования / Revised 05.03.2021
Принята в печать / Accepted 11.03.2021

Сведения об авторах

Артамонова Елена Владимировна, д.м.н., зав. химиотерапевтическим отделением № 1², проф. кафедры², ORCID: 0000-0001-7728-9533

Лактионова Людмила Валентиновна – д.м.н., проф. кафедры¹, зам. генерально-го директора по медицинской части³, ORCID https://orcid.org/0000-0002-5749-9864

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

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени И.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

³ЗАО «Медицинский центр в Коломенском», Москва

Автор для переписки: Артамонова Елена Владимировна. E-mail: ArtamonovaE@mail.ru

About authors

Artamonova Elena V., DM Sci, head of Chemotherapy Dept No. 1², prof. at Oncology and Radiotherapy Dept², ORCID: 0000-0001-7728-9533

Laktionova Lyudmila V., DM Sci, Prof. department¹, deputy. General Director for Medical Affairs³, ORCID https://orcid.org/0000-0002-5749-9864

¹National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin, Moscow, Russia

²Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

³Medical Center in Kolomenskoye, Moscow, Russia

Corresponding author: Artamonova Elena V. E-mail: ArtamonovaE@mail.ru

Для цитирования: Артамонова Е.В., Лактионова Л.В. Роль воспаления и провоспалительного цитокина IL-1b в патогенезе и метастазировании рака легких (обзор). *Медицинский алфавит*. 2021; (10): 47–52. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-10-47-52>

For citation: Artamonova E.V., Laktionova L.V. Role of inflammation and pro-inflammatory cytokine IL-1b in pathogenesis and metastasis of lung cancer (review). *Medical alphabet*. 2021; (10): 47–52. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-10-47-52>



В России созданы молекулярные термометры для борьбы с раком

Сверхчувствительные молекулярные термометры для медицины создал российско-финский коллектив ученых с участием специалистов Национального исследовательского технологического университета «МИСиС». Уникальная разработка повысит точность и эффективность терапии различных опухолей. Результаты опубликованы в журнале *Materials & Design*

Некоторые перспективные методы лечения опухолей, например фотодинамическая и фототермическая терапия, требуют точного регулярного измерения температуры живых систем на уровне отдельных молекул.

Например, при фотодинамической терапии опухоль облучают лазером для активации заранее введенного лекарства, что приводит к нагреву опухолевой ткани. Однако для вызова терапевтического ответа опухоль можно нагревать до 42–45 градусов; при дальнейшем повышении температуры начнется сворачивание белков и повреждение соседних здоровых тканей.

Теоретические расчеты и существующие термометры, по словам ученых, весьма неудобны и не обеспечивают высокой точности измерений. Решая эту проблему, коллектив специалистов с участии-

ем ученых НИТУ «МИСиС» синтезировал вещества, которые могут работать как сверхточные термометры на молекулярном уровне.

Синтезированные вещества относятся к хорошо изученному классу водорастворимых порфиринов и, по словам авторов исследования, отличаются от других молекулярных термометров простотой синтеза и модификации.

Оценив токсичность полученных термометров, ученые обнаружили, что одно из соединений при облучении лазером токсично. По словам авторов, такое сочетание позволит использовать вещество не только как молекулярный термометр, но и полноценный фотодинамический препарат со встроенной термометрией, способный бороться с опухолевыми клетками.

Источник: rscf.ru.



Таргетная терапия распространенного немелкоклеточного рака легкого с транслокацией ALK: бригатиниб расширяет наши возможности и обеспечивает успех в борьбе с прогрессированием болезни

Е. В. Артамонова^{1,2}

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

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени И.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Статья посвящена роли и месту бригатиниба в общей стратегии лечения ALK-позитивного распространенного НМРЛ. Бригатиниб представляет собой новый мультикиназный ингибитор, который в зарегистрированной дозе 180 мг в сутки обладает чрезвычайно высокой активностью против широкого спектра мутаций ALK. У пациентов с ALK-позитивным НМРЛ, прогрессирующим на фоне кризотиниба, бригатиниб обеспечил 16,7 месяца медианы выживаемости без прогрессирования болезни и 34,1 месяца медианы продолжительности жизни при высокой непосредственной эффективности терапии. Так, при независимой оценке данных исследования ALTA общая частота объективного ответа на бригатиниб в дозе 180 мг в сутки (после 7-дневной вводной дозы 90 мг в сутки) во второй линии таргетной терапии достигла 56% при медиане продолжительности ответа 15,7 месяца. Важной особенностью бригатиниба является его активность в отношении интракраниальных метастазов: ЧОО со стороны измеримых метастазов в головном мозге достигла 67%, медиана длительности ответа – 16,6 месяца, и медиана выживаемости без прогрессирования в ЦНС – 18,4 месяца. Препарат характеризуется предсказуемой и управляемой токсичностью, а предварительные данные программы раннего доступа свидетельствуют о высокой эффективности и хорошей переносимости бригатиниба российской популяцией пациентов. Планируемая в Российской Федерации регистрация бригатиниба во второй линии терапии распространенного НМРЛ с транслокацией ALK значительно расширит наши возможности в борьбе с этим грозным заболеванием.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: немелкоклеточный рак легкого, ALK, бригатиниб.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Targeted therapy for advanced non-small cell lung cancer with ALK translocation: brigatinib expands our capabilities and ensures success in fight against disease progression

E. V. Artamonova

¹National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin, Moscow, Russia

²Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

SUMMARY

The article explores a role of brigatinib in a basic strategy of treatment of ALK-positive non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients with progressive disease on or with intolerance to crizotinib. Brigatinib, a next-generation anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitor, at an approved dose of 180 mg once daily (with 7-day lead-in at 90 mg) is associated with extremely high activity against a wide range of ALK mutations. Brigatinib demonstrate improvement in both, long-term efficacy (the median progression-free survival is 16.7 months, the median overall Survival is 34.1 months) and short-term response to treatment. Thus, in ALTA trial Brigatinib at a dose of 180 mg per day (with lead-in) in the 2nd line of targeted therapy, was associated with IRC (independent review committee)-assessed overall objective response rate of 56% and the median duration of response of 15.7 months. Brigatinib demonstrated a high efficacy against intracranial disease: the rate of objective response in measurable brain metastases was 67%, the median duration of response was 16.6 months, and the median progression-free survival in the central nervous system was 18.4 months. The safety profiles of brigatinib characterized by predictable and manageable toxicity. Brigatinib demonstrate the same high efficacy and good tolerability in Russian ALK+ NSCLC patients within early access programme. The expected approval of brigatinib for ALK+ NSCLC patients in the Russian Federation in the 2nd line of treatment can significantly expand our capabilities in the fight against this formidable disease.

KEY WORDS: non-small-cell lung cancer, ALK, brigatinib.

CONFLICT OF INTEREST. The author declares no conflicts of interest.

Рак легкого [РЛ] является одним из лидеров в структуре заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований в мире: по данным GLOBOCAN 2020, ежегодно более 2 млн 200 тыс. человек заболевают и почти 1 млн 800 тыс. погибают от этой патологии [1]. В Российской Федерации в 2019 году выявлено 60 113 новых случаев рака легкого, трахеи, бронхов, а годичная летальность составила 49% [2]. К сожалению, по прогнозам статистиков, и в обозримом будущем РЛ будет оставаться проблемой номер один в онкологии, продолжая не просто удерживать первое место в структу-

ре смертности вплоть до 2030 года, но и существенно опережать по этому показателю другие нозологии [3].

Возможности терапии распространенного немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) до недавнего времени были весьма ограничены: эффективность комбинированных режимов платиносодержащей химиотерапии не превышала 32%, годичная выживаемость составляла 30–40%, 2 года переживали только 10–15% пациентов, а кривые общей выживаемости (ОВ) при эмпирическом подходе практически не различались в зависимости от применяемой схемы [4, 5, 6, 7]. Ситуация принципиально

изменилась благодаря развитию двух стратегических направлений онкологической науки: таргетной терапии и онкоиммунологии.

Открытие фундаментального механизма «ускользания» опухоли от иммунного ответа в результате активации пути PD 1/PD-L1 с последующей разработкой препаратов, блокирующих «контрольные точки» иммунитета (анти-PD1 и анти-PD-L1 МКА), казалось, во многом решит проблему лечения метастатического немелкоклеточного рака легкого (мНМРЛ), однако на практике иммунотерапия оказалась значительно менее эффективной при наличии в опухоли онкогенной драйверной мутации [8, 9, 10, 11]. Это привело к инициации углубленных научных программ по молекулярно-генетическому тестированию с расшифровкой механизмов развития лекарственной резистентности, а также совершенствованию методов таргетной терапии с разработкой новых препаратов, более эффективно блокирующих целевую мишень в злокачественной клетке. Одним из таких инновационных препаратов является бригатиниб – новый ингибитор протеинкиназ для лечения ALK-позитивного мНМРЛ.

1. Характеристика ALK-позитивного НМРЛ. Первые успехи таргетной терапии

Исторический термин «НМРЛ» объединяет весьма неоднородную группу заболеваний как с точки зрения гистологического строения, так и с точки зрения молекулярно-генетических характеристик опухоли. Так, значительная часть аденокарцином связана с выявлением той или иной драйверной мутации, включая мутации EGFR, ALK, ROS 1, BRAF600, RET, MET и многие другие [12]. ALK или anaplastic lymphoma kinase была идентифицирована в 2005 году. Повреждения и изменения гена *ALK* впервые обнаружены при крупноклеточной анапластической лимфоме, а затем выявлены при других злокачественных новообразованиях, включая НМРЛ, нейробластомах, некоторые саркомы. Перестройки (транслокации) в гене *ALK* встречаются в 3–7 % случаев аденокарцином легкого, причем в подавляющем большинстве происходит слияние с геном ассоциированного с микротрубочками иглокожих белка 4 (echinoderm microtubule-associated protein-like 4 или *EML4*). Таким образом, *EML4-ALK fusion* – ген, лоцирующийся во второй хромосоме, представляет собой фрагменты гена *EML4*, присоединенные к участку гена *ALK* в результате инверсии или транслокации [13, 14]. Рутинным методом выявления этого нарушения является иммуногистохимическое (ИГХ) или иммуноцитохимическое (ИЦХ) исследование, дополненное (при необходимости) флюоресцентной гибридизацией *in situ* (FISH) [15]. Клинически наличие химерного онкогена *EML4-ALK* связано с резистентностью к ингибиторам тирозинкиназ EGFR и высокой вероятностью метастатического поражения головного мозга.

Первым препаратом для лечения ALK-позитивного мНМРЛ стал кризотиниб – конкурентный ингибитор АТФ тирозинкиназ рецепторов ALK, MET и ROS 1. В рандомизированном клиническом исследовании III фазы

PROFILE 1014 [16] кризотиниб сравнивали с химиотерапией (ХТ) по схеме «пеметрексед + цисплатин или карбоплатин» у 343 пациентов ALK-положительным мНМРЛ в первой линии лечения распространенной стадии заболевания. При прогрессировании на ХТ пациенты могли переходить на кризотиниб (разрешен кроссовер). Первичной конечной точкой была выживаемость без прогрессирования (ВБП) при независимой радиологической оценке. Кризотиниб продемонстрировал преимущества перед стандартными режимами ХТ по всем основным оцениваемым показателям, включая частоту объективного ответа (ЧОО), которая в группе кризотиниба составила 75 % (95-процентный доверительный интервал [ДИ]: 67–81), в группе химиотерапии – 45 % (95 % ДИ: 37–53) и медиану ВБП – 10,9 против 7,0 месяца соответственно (отношение рисков [ОР] прогрессирования или смерти при применении кризотиниба равно 0,45; 95 % ДИ: 0,35–0,60; $p < 0,001$). Наиболее частыми побочными эффектами кризотиниба были нарушения зрения, диарея, тошнота и отеки, наиболее частыми нежелательными явлениями химиотерапии – тошнота, усталость, рвота и снижение аппетита. Применение кризотиниба было связано с более значительным уменьшением тяжести симптомов рака легкого и большим улучшением качества жизни пациентов [16].

В рандомизированном клиническом исследовании III фазы PROFILE 1007 ($n = 347$) во второй линии терапии ALK-позитивного мНМРЛ кризотиниб сравнивали с монокимиотерапией пеметрекседом или доцетакселом. Медиана ВБП в группе кризотиниба была достоверно больше и составила 7,7 месяца по сравнению с 3,0 месяца всей группе ХТ (ОР = 0,49; 95 % ДИ: 0,37–0,64; $p < 0,001$), а также при разделении на подгруппы пеметрекседа (медиана ВБП 4,2 месяца) и доцетаксела (медиана ВБП 2,6 месяца). ЧОО в группе кризотиниба составила 65 % (95 % ДИ: 58–72), в группе ХТ – только 20 % (95 % ДИ: 14–26; $p < 0,001$), причем эффективность кризотиниба достоверно превышала таковую и для пеметрекседа (29 %), и для доцетаксела (7 %). По результатам этих исследований кризотиниб был признан стандартом как первой, так и второй линии терапии ALK-позитивного НМРЛ.

Необходимо отметить, что и международные, и отечественные рекомендации предусматривают проведение молекулярно-генетического тестирования с назначением таргетной терапии в первой линии лечения больных мНМРЛ с драйверными мутациями [17, 18]. При выявлении транслокаций ALK национальные рекомендации по лечению злокачественных новообразований бронхов и легкого IV стадии рекомендуют назначение именно таргетной терапии [18].

К сожалению, основным (и довольно универсальным) недостатком таргетной терапии является развитие резистентности. Так, несмотря на высокую эффективность кризотиниба, у половины пациентов в течение 1-го года развивается лекарственная устойчивость, в большинстве случаев связанная с появлением вторичных мутаций [19]. Некоторые из них, такие как G1202R, S1206Y и G1269A, вызывают стерические помехи для ингибиторов ALK, позволяя возобновить его активность [20]. Кроме того, G1202R в ALK является аналогом мутаций ROS 1 G2302R

Таблица 1
Активность кризотиниба, церитиниба, алектиниба и бригаиниба в отношении различных мутаций ALK

ALK mutant	Активность препарата IC ₅₀ (ингибирование мутационного процесса на 50%)				Активность препарата, IC ₉₀ (ингибирование мутационного процесса на 90%)			
	Crizotinib IC ₅₀ ± SD (nM)	Brigatinib IC ₅₀ ± SD (nM)	Ceritinib IC ₅₀ ± SD (nM)	Alectinib IC ₅₀ ± SD (nM)	Crizotinib IC ₉₀ ± SD (nM)	Brigatinib IC ₉₀ ± SD (nM)	Ceritinib IC ₉₀ ± SD (nM)	Alectinib IC ₉₀ ± SD (nM)
Native	107 ± 11	14 ± 1	37 ± 8	25 ± 8	331 ± 87	38 ± 10	112 ± 15	56 ± 5
T1151Tins	1109 ± 453 ^Λ	114 ± 39	283 ± 9	201 ± 12	1469 ± 413 ^Λ	416 ± 169	734 ± 486	444 ± 130
L1152R	844 ± 100 ^Λ	11 ± 2	437 ± 216	62 ± 9	1247 ± 206 ^Λ	34 ± 8	1270 ± 790	88 ± 59
L1152P	721 ± 141	20 ± 7	451 ± 170	48 ± 8	1528 ± 129	94 ± 34	1227 ± 624	78 ± 14
C1156Y	529 ± 152 ^Λ	45 ± 19	195 ± 70	67 ± 33	1421 ± 266 ^Λ	129 ± 41	449 ± 160	149 ± 57
I1171N	532 ± 122 ^Λ	124 ± 36	119 ± 42	724 ± 130 ^Λ	1058 ± 258 ^Λ	278 ± 80	201 ± 62	1191 ± 681 ^Λ
F1174C	238 ± 128	58 ± 27	109 ± 70 ^Λ	31 ± 13	718 ± 432	160 ± 73	229 ± 159 ^Λ	116 ± 55
F1174L	253 ± 90 ^Λ	55 ± 21	117 ± 53	44 ± 10	618 ± 124 ^Λ	137 ± 45	304 ± 145	110 ± 8
F1174V	257 ± 101 ^Λ	64 ± 11	121 ± 55 ^Λ	46 ± 19	834 ± 282 ^Λ	195 ± 33	271 ± 110 ^Λ	206 ± 164
V1180L	170 ± 47	11 ± 3	16 ± 6	597 ± 172	406 ± 123	36 ± 11	42 ± 20	1235 ± 700
L1196M	589 ± 97 ^Λ	41 ± 14	67 ± 17	133 ± 55	1707 ± 138 ^Λ	118 ± 30	166 ± 55	327 ± 105
L1198F	17 ± 6	82 ± 41	697 ± 167	84 ± 45	54 ± 23	242 ± 88	1316 ± 110	226 ± 85
G1202R	617 ± 76 ^Λ	184 ± 45	354 ± 73 ^Λ	695 ± 260 ^Λ	1638 ± 236 ^Λ	762 ± 249 [*]	1042 ± 214 ^Λ	1886 ± 651 ^Λ
D1203N	459 ± 176 ^Λ	79 ± 31	159 ± 76	42 ± 19	1370 ± 426 ^Λ	276 ± 109	420 ± 164	196 ± 114
S1206F	199 ± 61 ^Λ	43 ± 17	39 ± 17	34 ± 11	542 ± 155 ^Λ	120 ± 42	99 ± 25	133 ± 86
S206Y	179 ± 62 ^Λ	36 ± 16	42 ± 13	19 ± 8	435 ± 127 ^Λ	109 ± 36	99 ± 19	77 ± 36
E1210K	240 ± 79	107 ± 38	80 ± 27	59 ± 27	798 ± 340	366 ± 171	202 ± 101	200 ± 85
G269A	509 ± 146 ^Λ	9 ± 5	29 ± 15	56 ± 19	1413 ± 306 ^Λ	22 ± 10	61 ± 21	125 ± 66
Parental*	1237 ± 241	3214 ± 725	1666 ± 759	2067 ± 1395	2088 ± 262	9502 ± 997	2841 ± 2239	7461 ± 3033

Примечание: * – нетрансформированные клетки Ba / F3, выращенные в присутствии IL-3. Красная заливка указывает на то, что значение IC₅₀ или IC₉₀ превышает общий стационарный уровень в плазме для этого препарата (C_{ave}). ^Λ – обозначает мутации ALK, связанные с развитием клинической резистентности; ^{*} – значение IC₉₀ для G1202R превышает значение C_{ave} для дозировки 90 мг, но не превышает для дозировки 180 мг бригаиниба.

и MET G1163R, и все эти мутации обеспечивают лекарственную устойчивость при лечении НМРЛ [21]. Другим механизмом развития резистентности являются мутации EGFR и KRAS или увеличение числа копий гена *EML4-ALK* (более четырех копий гена на клетку в 40% клеток в опухоли) [22]. Необходимо отметить, что активность кризотиниба в отношении интракраниальных метастазов невысока, и в значительной части случаев локализацией прогрессирования является головной мозг, а также печень. Для лечения пациентов с развитием резистентности, обусловленной появлением вторичных мутаций или увеличением числа копий гена *ALK*, были разработаны препараты второго и третьего поколения, такие как церитиниб, алектиниб, бригаиниб и лорлатиниб.

2. Бригаиниб. Роль препарата в лечении ALK-позитивного мНМРЛ с прогрессированием на предшествующей терапии кризотинибом. Результаты лечения в подгруппе с метастазами в головном мозге

2.1. Характеристика бригаиниба

Бригаиниб – мультикиназный ингибитор широкого спектра действия с активностью в отношении киназы анапластической лимфомы (ALK), ROS 1, рецептора инсу-

линоподобного фактора роста-1 (IGF-1R) и FLT-3, а также делеции и точечных мутаций EGFR. Бригаиниб ингибирует аутофосфорилирование ALK и ALK-опосредованное фосфорилирование нижестоящих сигнальных белков STAT3, AKT, ERK1/2 и S6. *In vitro* препарат также ингибировал пролиферацию клеточных линий, экспрессирующих слитные белки EML4-ALK и NPM-ALK. Бригаиниб обладает активностью в отношении клеток, экспрессирующих EML4-ALK и 17 мутантных форм, связанных с устойчивостью к ингибиторам ALK, а также EGFR-Del (E 746-A750), ROS 1-L2026M, FLT3-F691L и FLT3-D835Y. Интересно, что бригаиниб может преодолеть резистентность к осимертинибу, обусловленную мутацией EGFR C 797S, если он сочетается с антителом против EGFR, таким как цетуксимаб или панитумумаб.

В доклинических исследованиях было показано, что бригаиниб обладает выраженной активностью в отношении самого широкого спектра мутаций, а активность клеточных линий с различными мутациями (в том числе мутациями резистентности) *in vitro* в присутствии бригаиниба была минимальной. Так, при дозе бригаиниба 180 мг ни одна из мутаций не была устойчивой к препарату, при дозе 90 мг отмечена относительная устойчивость только мутации G1202R. В отличие от бригаиниба, к кризоти-



Рисунок 1. Дизайн исследования ALTA.

Таблица 2
Характеристика пациентов, включенных в исследование ALTA

Исходные характеристики	90 мг один раз в сутки, n = 112	90 мг 7 дней, затем 180 мг в сутки, n = 110	Всего n = 222
Возраст, медиана, лет (диапазон)	51 (1882)	57 (20–81)	54 (18–82)
Женщины, %	55	58	57
Расовая принадлежность, %			
Европеоидная	64	69	67
Монголоидная	35	27	31
Другое	1	4	2
Состояние по шкале ECOG, %			
0/1	94	92	93
2	6	8	7
Анамнез курения, %			
Нет/неизвестно	64	57	61
Да	36	43	39
Предшествующая ХТ, %	74	74	74
Мтс в головном мозге, % (n)	71 (80)	67 (73)	69 (153)
Ответ на предшествующую терапию кризотинибом, %			
Полный или частичный	63	65	64
Другой ответ или неизвестно	37	35	36

нибу 250 мг были резистентны все мутации ALK кроме L1198F, к церитинибу 750 мг были резистентны мутации T1151Tins, L1152R/P, L1198F, G1202R, к алектинибу 600 мг были резистентны мутации T1151Tins, I1171N, V1180L, G1202R (табл. 1) [23]. Важной особенностью бригатиниба является его чрезвычайно высокая активность при метастазах в головном мозге [27].

2.2. Эффективность и безопасность бригатиниба при распространенном ALK-позитивном НМРЛ, прогрессирующем на фоне предшествующей терапии кризотинибом

Эффективность и безопасность бригатиниба при резистентном к кризотинибу ALK-позитивном НМРЛ изучили в открытом рандомизированном многоцентровом международном исследовании II фазы ALTA (NCT02094573) [24,

25, 26]. 222 пациента с прогрессированием на кризотинибе были рандомизированы на терапию бригатинибом в двух дозовых режимах (рис. 1):

- 90 мг раз в сутки ежедневно (группа А);
- 180 мг раз в сутки после вводной дозы 90 мг в течение 7 дней (группа В).

В качестве факторов стратификации учитывали наличие или отсутствие метастазов в головном мозге и наилучший ответ на предшествующую терапию кризотинибом. Первичной конечной точкой была ЧОО по оценке исследователей, вторичными – ЧОО по независимой радиологической оценке, время до развития объективного ответа (ОО) и его длительность, частота контроля заболевания (ЧКЗ), ВБП, ОВ и продолжительность терапии; у пациентов с исходными метастазами в головном мозге также оценивались показатели объективного ответа и выживаемости без прогрессирования в ЦНС. Кроме того, изучались безопасность и переносимость бригатиниба, его концентрация в плазме в равновесном состоянии (для использования при моделировании популяционной фармакокинетики), и проводилась оценка сообщаемых пациентами симптомов и качества жизни, связанного с состоянием здоровья по опроснику EORTC QLQ-C 30. Необходимо отметить, что дизайн не предполагал проведения статистических сравнений между двумя режимами и для оценки эффективности двух дозировок был проведен *post hoc* – анализ показателей ВБП и ОВ.

Оба рукава были сопоставимы между собой по основным прогностическим характеристикам включенных в исследование пациентов, метастазы в головном мозге до начала терапии бригатинибом выявлялись у большинства больных (табл. 2).

У пациентов с резистентностью к кризотинибу бригатиниб обеспечил 56% объективного ответа как по оценке исследователей, так и по данным независимого радиологического комитета, продолжительность ответов в группах А и В составила 16,4 и 15,7 месяца (табл. 3).

Медиана ВБП при использовании дозы 180 мг (после 7-дневной вводной дозы 90 мг) составила 16,7 месяца и была на 7,5 месяца больше, чем при постоянной дозе 90 мг (рис. 2). Медиана ОВ также была больше у пациентов, получавших бригатиниб в дозе 180 мг и для пред-

леченных пациентов (а все пациенты в исследовании ранее прогрессировали на кризотинибе) достигла впечатляющей цифры 34,1 месяца против 29,5 месяца в группе А (рис. 3).

2.3. Эффективность и безопасность бригаитиниба в подгруппе с метастазами в головном мозге при распространенном ALK-позитивном НМРЛ, прогрессирующем на фоне предшествующей терапии кризотинибом

Одним из наиболее сложных для курации проявлений болезни является поражение головного мозга (особенно с учетом резистентности к предшествующей терапии). В исследовании ALTA у 153 пациентов исходно были выявлены метастазы в головном мозге, включая 44 случая с измеримыми и 109 – с неизмеримыми интракраниальными очагами. На момент проведения обновленного анализа 27 % пациентов еще продолжали получать бригаитиниб [28]. Эффективность препарата в подгруппе с измеримыми интракраниальными метастазами оказалась весьма впечатляющей: по независимой оценке подтвержденная ЧОО в головном мозге при использовании дозы 180 мг достигла 67 % с медианой длительности ответа 16,6 месяца (таблица 4). Медиана выживаемости без прогрессирования в ЦНС на дозе 180 мг (после 7-дневной дозы 90 мг) достигла 18,4 месяца (95 % ДИ 12,6–23,9) и была больше, чем на дозе 90 мг (медиана 12,8 мес, 95 % ДИ 9,2–18,3 месяца), рис. 4.

Необходимо отметить, что при непрямом сравнении с другими ингибиторами ALK бригаитиниб в дозе 180 мг (после вводной дозы 90 мг) продемонстрировал наибольшую продолжительность ответа со стороны метастазов в головном мозге (медиана 16,6 месяца). Так, у пациентов той же популяции (вторая линия терапии, измеримые метастазы в ЦНС) эффективность церитиниба, по данным исследований ASCEND-1, ASCEND-2 и ASCEND-5, составила 36, 45 и 35 % соответственно с медианой длительности ответа 11,1 месяца в ASCEND-1

Таблица 3
Эффективность бригаитиниба у кризотиниб-резистентных пациентов (результаты исследования ALTA)

Ответ на терапию	По оценке исследователя		По независимой оценке	
	90 мг, n = 112	180 мг, n = 110	90 мг, n = 112	180 мг, n = 110
ЧОО, % (95% ДИ)	46 (35–57)	56 (45–67)	51 (41–61)	56 (47–66)
Медиана длительности ответа, мес (95% ДИ)	12,0 (9,2–17,7)	13,8 (10,2–19,3)	16,4 (7,4–24,9)	15,7 (12,8–21,8)



Рисунок 2. ВБП, по независимой оценке, при использовании двух дозовых режимов бригаитиниба: преимущества рукава В (180 мг раз в день после 7-дневной вводной дозы 90 мг в день).

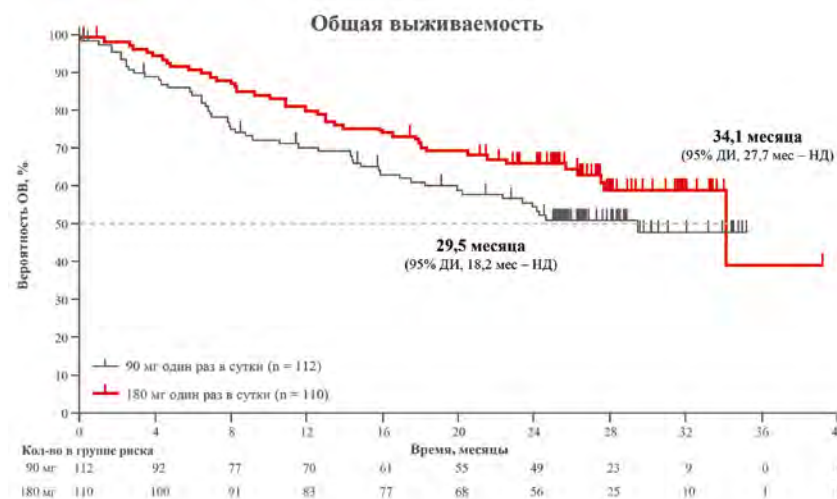


Рисунок 3. ОВ при использовании двух дозовых режимов бригаитиниба: преимущества рукава В (180 мг раз в день после 7-дневной вводной дозы 90 мг в день).

и 6,9 месца в ASCEND-5 [29, 30, 31]. Алектиниб у предлеченных больных с измеримыми интракраниальными метастазами обеспечил высокую ЧОО (от 75 до 59 %) при относительно меньшей, чем бригаитиниб, медиане длительности ответа – 11,1 мес [32, 33, 34].

2.4. Данные по безопасности бригаитиниба в популяции предлеченных пациентов (исследование ALTA)

Основными нежелательными явлениями (НЯ) любой степени тяжести, связанными с лечением бригаитинибом, были диарея (16 и 35 % в группах А и В соответственно), тошнота (26 и 33 %) и повышение уровня креатинфос-

Таблица 4
Эффективность бригаитиниба у кризотиниб-резистентных пациентов с измеримыми метастазами в головном мозге (исследование ALTA)

Пациенты с измеримыми метастазами в ГМ исходно (по независимой оценке)	90 мг, n = 26	180 мг, n = 18
Подтвержденная частота объективного ответа интракраниальных метастазов, %	50,0	67,0
Медиана длительности ответа интракраниальных метастазов, мес	9,4	16,6 (3,7 – НД)
Медиана выживаемости без прогрессирования в головном мозге, мес (95% ДИ)	12,8 (9,2–18,3)	18,4 (12,6–23,9)

Выживаемость без прогрессирования интракраниальных метастазов по независимой оценке

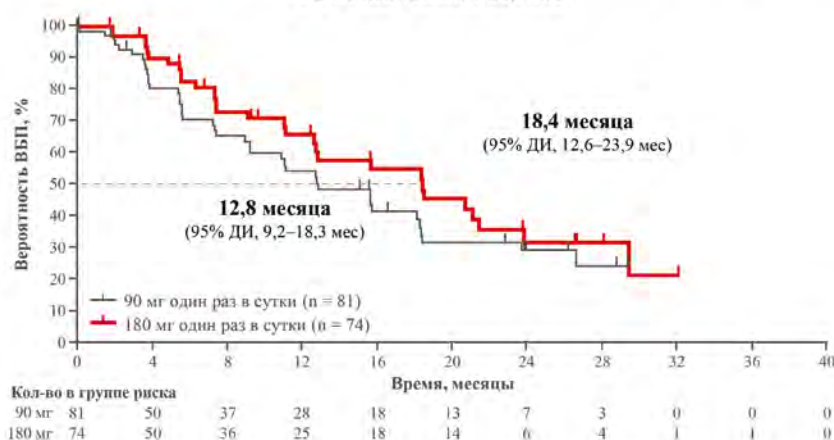


Рисунок 4. Выживаемость без прогрессирования в головном мозге, по независимой оценке, у пациентов с интракраниальными метастазами в исследовании ALTA при использовании двух дозовых режимов бригаитиниба: преимущества рукава В (180 мг раз в день после 7-дневной вводной дозы 90 мг в день).

фокиназы крови (14 и 32%). НЯ III степени и выше отмечались достаточно редко: повышение уровня креатинфосфокиназы крови зарегистрировано в 4 и 13% случаев; гипертоническая болезнь – в 5 и 5% случаев и повышение уровня липазы – в 4 и 5% случаев в группах А и В соответственно. Снижение дозы из-за любого НЯ потребовалось выполнить в 7% (8 из 109) и 29% (32 из 110) случаев в группах А и В соответственно. Наиболее распространенным НЯ, приводящим к снижению дозы бригаитиниба, было повышение уровня креатинфосфокиназы крови (2 и 6%). Прерывание приема препарата из-за какого-либо НЯ произошло у 41% (45 из 109) и 62% (68 из 110) пациентов в группах А и В соответственно. Прекращение лечения из-за любого НЯ было редким: 4% (4 из 109) и 11% (12 из 110) в группах А и В соответственно. Средняя интенсивность дозы бригаитиниба составила 90 мг в сутки в группе А и 169 мг в сутки в группе В [28].

Результаты исследования ALTA послужили основой для одобрения показания использования бригаитиниба во второй линии лечения ALK + НМРЛ.

3. Бригаитиниб в российской популяции пациентов – эффективность и безопасность, по данным программы раннего доступа

Проведение рандомизированных клинических исследований часто сопряжено с весьма жестким отбором пациентов по общему состоянию, сопутствующей патологии (и соответственно сопутствующей терапии), анамнезу (предлеченности) и многим другим факторам. Кроме того, данные по эффективности и безопасности препаратов могут различаться в зависимости от расовой принадлежности и региона проживания пациента, а контроль нежелательных явлений может зависеть в том числе от опыта работы врача с конкретным лекарством. Поэтому переносимость (и соответственно эффективность) новых препаратов в ежедневной клинической практике в широкой

популяции, включающей соматически отягощенных больных, может несколько отличаться от данных, полученных в рандомизированных клинических исследованиях. Для исключения такого дисбаланса в ноябре 2018 года в Российской Федерации была открыта программа раннего доступа к бригаитинибу для пациентов с предлеченным ALK-позитивным НМРЛ. В рамках этой программы в трех центрах бригаитиниб получали 53 пациента. На момент проведения первого анализа со сбором данных в ноябре 2020 года 42 из них продолжают терапию. Характеристика включенных в программу раннего доступа к бригаитинибу пациентов представлена в таблице 5.

Как видно из этой таблицы, большинство пациентов отличались выраженной предлеченностью: ранее только одну линию терапии по поводу метастатической формы болезни получали 49%, две линии – 28%, три линии – 15%, четыре и пять линий – по 4% пациентов соответственно. Для всей группы медиана числа предшествующих линий терапии – 2.

Переносимость препарата пациентами Российской популяции оказалась очень хорошей, зарегистрировано 18% нежелательных явлений только I или II степени тяжести, все побочные эффекты купировались самостоятельно или разрешались с помощью симптоматических лекарственных средств. Более 12 месяцев без прогрессирования болезни получают бригаитиниб 57% больных. Программа раннего доступа продолжается, следующий анализ ожидается в июне 2021 года.

Обсуждение

В завершение нашего обзора необходимо отметить, что при мНМРЛ с наличием онкогенной драйверной мутации соответствующий вид таргетной терапии является оптимальным вариантом лечения, так как сочетает в себе высокую эффективность и минимальную (хотя и специфическую, отличную от химио- и иммунотерапии) токсичность. Доказано, что таргетная терапия улучшает клинические исходы в це-

левой популяции. Так, Kris *et al.* [35] проанализировали результаты лечения 938 пациентов с метастатической аденокарциномой легкого, разделив их на три группы:

- нет драйверной мутации;
- есть мутация, но проводилось традиционное лечение;
- есть мутация, проводилась соответствующая таргетная терапия.

Медианы общей выживаемости (ОВ) в первых двух группах были одинаковыми (2,1 и 2,4 года соответственно), в отличие от третьей группы, где медиана ОВ была значительно больше и составила 3,5 года.

В отличие от таргетной терапии, иммунотерапия у пациентов с НМРЛ, ассоциированной с онкогенными драйверными мутациями, характеризуется довольно низкой эффективностью и во второй линии не имеет преимуществ перед монокимиотерапией доцетакселом, что может объясняться низкой мутационной нагрузкой в таких опухолях [36, 37, 38, 39, 40, 41]. Имуноонкологические препараты показывают ограниченную эффективность, в том числе и при ALK-позитивном НМРЛ: по данным регистра IMMUNOTARGET, у пациентов с EGFR/ALK+ НМРЛ объективных ответов на иммунотерапии не зарегистрировано (ЧОО – 0%), а медиана ВБП составила всего 2,5 месяца [42]. Авторы делают вывод о том, что иммунотерапия должна назначаться только после использования опций таргетной терапии.

Основным недостатком таргетных препаратов (особенно первого поколения) является развитие резистентности, как правило связанной с появлением вторичных мутаций. Так, при лечении ALK-позитивного мНМРЛ ингибитором первого поколения кризотинибом половина пациентов прогрессирует уже в течение 1-го года, при этом одной из наиболее частых локализаций новых метастазов является головной мозг. Очевидно, что такая ситуация требует применения инновационных препаратов, блокирующих активность резистентных опухолевых клонов.

Одним из таких инновационных препаратов является бригатиниб – мультикиназный ингибитор широкого спектра действия с активностью в отношении ALK, ROS1, IGF-1R и FLT-3, а также делеции и точечных мутаций EGFR. В дозе 180 мг в сутки препарат подавляет наибольшее число различных мутаций ALK. Во второй линии терапии у пациентов с кризотиниб-резистентным прогрессирующим мНМРЛ бригатиниб демонстрирует высокую эффективность как во всей популяции пациентов, так и в подгруппе с интракраниальными метастазами. Предсказуемый и управляемый профиль безопасности и предварительные данные программы раннего доступа к препарату в Российской Федерации делают бригатиниб важной опцией лечения ALK-позитивного распространенного НМРЛ.

Список литературы / References

1. GLOBOCAN 2020 <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/39-All-cancers-fact-sheet.pdf>
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Москва, 2020. 252 с.
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Moscow, 2020. 252 p.
4. Rahib L., Smith B.D., Aizenberg R. Projecting Cancer Incidence and Deaths to 2030:

Таблица 5
Характеристика российских пациентов, включенных в программу раннего доступа к терапии бригатинибом

Количество пациентов, включенных в программу с момента начала	53
Количество пациентов, находящихся в программе в настоящее время (на 02.11.2020)	42
Количество центров, работающих с программой	3
Количество пациентов, включенных в каждом центре	
Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина	19
Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)	3
Клиника НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова	31
Количество субъектов РФ по месту регистрации пациентов, включенных в программу	36
Частота возникновения нежелательных явлений (тошнота, рвота, утомляемость, сыпь). Все нежелательные явления степени I–II разрешались самостоятельно или с применением симптоматических лекарственных средств	18%
Распределение пациентов, получающих бригатиниб по линиям, количество (доля)	
Во 2-й линии лечения	26 (49%)
В 3-й линии лечения	15 (28%)
В 4-й линии лечения	8 (15%)
В 5-й линии лечения	2 (4%)
В 6-й линии лечения	2 (4%)
Доля пациентов с длительностью лечения бригатинибом более 12 месяцев	57%

- The Unexpected Burden of Thyroid, Liver, and Pancreas Cancers in the United States. *Cancer Res.* 2014 74 (11): 2913–21. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-0155.
- Kelly K, Crowley J, Bunn PA Jr et al. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group trial. *JCO* 2001; 19 (13): 3210–3218.
- Schiller JH, Harrington D, Belani CP et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346 (2): 92–98.
- Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M et al. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer. *JCO* 2002; 20 (21): 4285–4291.
- Belani CP; TAX 326 study group. Docetaxel in combination with platinum (cisplatin or carboplatin) in advanced and metastatic non-small cell lung cancer. *Semin Oncol.* 2002; 29 (3 Suppl 12): 4–9. Review.
- Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al: Nivolumab versus docetaxel in advanced non-squamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 373: 1627–1639, 2015.
- 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 Apr 9; V 387 (N 10027): 1540–50.
- Barlesi F, Park K, Ciardiello F et al. Primary analysis from OAK, a randomized phase III study comparing atezolizumab with docetaxel in 2L/3L NSCLC. *ESMO 2016 Congress, LBA44_PR.*
- Lee Ch. Kh., Man J., Lord S., et al. Checkpoint Inhibitors in Metastatic EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer – A Meta-Analysis. *Journal of Thoracic Oncology* Vol. 12, 2017, No. 2: 403–407.
- Pao W, Girard N New driver mutations in non-small-cell lung cancer. *The Lancet. Oncology.* 01 Feb 2011, 12 (2): 175–180. DOI: 10.1016/s1470-2045(10)70087-5.
- Rodig S.J., Mino-Kenudson M., Dacic S. et al. Unique clinicopathologic features characterize ALK-rearranged lung adenocarcinoma in the western population. *Clin. Cancer. Res.* 2009. Vol. 15. No. 16. P. 5216–5223.
- Varella-Garcia M., Berry L.D., Su P.F. et al. ALK and MET genes in advanced lung adenocarcinomas: the Lung Cancer Mutation Consortium experience. *ASCO.* 2012. Abstr. 7589.
- Шахпазян Н.К. Молекулярно-генетическая диагностика рака легкого. В кн. Рак легкого под ред. Лактионов К.К., Бредева В.В. М.: ГРАНАТ, 2020. с. 47–52.
- Шахпазян Н.К. Molecular genetic diagnosis of lung cancer. In the book. Lung cancer ed. Laktionova K.K., Bredera V.V. M.: GRANAT, 2020. 47–52.
- Solomon B.J., Mok T., Kim D.W. et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer // *N. Engl. J. Med.* 2014. Vol. 371. № 23. P. 2167–2177.
- NCCN Guidelines Version 4.2021 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx?site
- Клинические рекомендации МЗ РФ Злокачественное новообразование бронхов и легкого 2021 http://cr.rosminzdrav.ru/schemata/30_3
- Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation. Malignant neoplasm of the bronchi and lung 2021. http://cr.rosminzdrav.ru/schemata/30_3
- Camidge D.R., Pao W., Sequist L. Acquired resistance to TKIs in solid tumours: learning from lung cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2014; 11: 473–481.

20. Friboulet, L. et al. The ALK inhibitor ceritinib overcomes crizotinib resistance in non-small cell lung cancer. *Cancer Discov* 4, 662–673 (2014).
21. Yu-Chung Chuang, Bo-Yen Huang, Hsin-Wen Chang & Chia-Ning Yang. Molecular Modeling of ALK L1198F and/or G1202R Mutations to Determine Differential Crizotinib Sensitivity. *Scientific Reports* (2019) 9: 11390. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-46825-1>
22. Doebele R.C., Pilling A.B., Aisner D.L. et al. Mechanisms of Resistance to Crizotinib in Patients with ALK Gene Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin. Cancer Res.* 2012; 18 (5): 1472–82.
23. Zhang S., Anjum R., Squillace R. et al. The Potent ALK Inhibitor Brigatinib (AP26113) Overcomes Mechanisms of Resistance to First- and Second-Generation ALK Inhibitors in Preclinical Models. *Clin Cancer Res* 2016; 22 (22): 5527–38 (with suppl.).
24. Kim D-W, Tiseo M., Ahn M-J., et al. Brigatinib (BRG) in patients (pts) with crizotinib (CRZ)-refractory ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC): First report of efficacy and safety from a pivotal randomized phase (ph) 2 trial (ALTA). *J Clin Oncol.* 2016; 34 (suppl) [abstract 9007].
25. Kim DW, Tiseo M., Ahn M-J., et al. Brigatinib in Patients With Crizotinib-Refractory Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: A Randomized, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol.* 2017; 35: 2490–2498.
26. Camidge D.R., Kim D-W, Ahn M-J., et al. Brigatinib Versus Crizotinib in Advanced ALK Inhibitor-Naïve ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Second Interim Analysis of the Phase III ALTA-1L Trial. *J Clin Oncol* 2020; 38: 1–12.
27. Gettinger S., Kim D-W, Tiseo M., Brigatinib activity in patients with ALK+ NSCLC and intracranial CNS metastases in two clinical trials. *WCLC 2016* [abstract OA08.06]. *Journal of Thoracic Oncology* 2017. Volume 12, Issue S1, P S140.
28. Huber R.M., Hansen K.H., Paz-Ares L., et al. Brigatinib in Crizotinib-Refractory ALK NSCLC: 2-Year Follow-up on Systemic and Intracranial Outcomes in the Phase 2 ALTA Trial. *Journal of Thoracic Oncology* 2020. Vol. 15 No. 3: 404–415.
29. Kim DW, Mehra R., Tan D.S.W., et al. Activity and safety of ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-1): updated results from the multicentre, open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17: 452–463.
30. Crino L., Anh M-J, De Marinis F., et al. Multicenter Phase II Study of Whole-Body and Intracranial Activity With Ceritinib in Patients With ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Chemotherapy and Crizotinib: Results From ASCEND-2. *J Clin Oncol.* 2016; 34: 2866–2873.
31. Shaw AT, Kim T.M., Crino L., et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-3): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18: 874–886.
32. Camidge DR, Gadgeel Sh., Ou S-H., et al. Updated efficacy and safety data from the phase 2 NP28761 study of Alectinib in ALK-positive non-small cell lung cancer. *IASLC WCLC 2016* [abstr MA07.02]. *Journal of Thoracic Oncology*, Volume 12 Issue S1 January 2017. P. S191.
33. Barlesi F., Dingemans A.C., Yang J.C., et al. Updated efficacy and safety from the global phase II NP28673 study of alectinib in patients (pts) with previously treated ALK+ non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol.* 2016; 27 (6) suppl: abstr 2738 [1263P].
34. Wolf J., Helland A., Oh I-J., et al. Phase 3 ALUR study of alectinib in pretreated ALK+ NSCLC: Final efficacy, safety and targeted genomic sequencing analyses. Presented at: IASLC 2019 World Conference on Lung Cancer hosted by the International Association for the Study of Lung Cancer; September 7–10, 2019; Barcelona, Spain. Abstract OA02.07.
35. Kris M.G., Johnson B.E., Berry L.D., et al. Using Multiplexed Assays of Oncogenic Drivers in Lung Cancers to Select Targeted Drugs. *JAMA.* 2014; 311 (19): 1998–2006.
36. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al: Nivolumab versus docetaxel in advanced non-squamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 373: 1627–1639, 2015.
37. Borghaei H, Brahmer JR, Horn L, et al: Nivolumab vs docetaxel in patients with advanced NSCLC: CheckMate 017/057 2-y update and exploratory cytokine profile analyses. 2016 ASCO Annual Meeting. Abstract 9025.
38. Peters S, Cappuzzo F, Horn L, et al: Analysis of early survival in patients with advanced non-squamous NSCLC treated with nivolumab vs docetaxel in CheckMate 057. 2016 World Conference on Lung Cancer. Abstract OA03.05. Presented December 5, 2016.
39. 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 Apr 9; V 387 (N 10027): 1540–50.
40. Barlesi F, Park K, Ciardiello F et al. Primary analysis from OAK, a randomized phase III study comparing atezolizumab with docetaxel in 2L/3L NSCLC. *ESMO 2016 Congress, LBA44_PR.*
41. Lee Ch. Kh., Man J., Lord S., et al. Checkpoint Inhibitors in Metastatic EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer – A Meta-Analysis. *Journal of Thoracic Oncology* Vol. 12, 2017, No. 2: 403–407.
42. Mazières J, Drilon A., Lusque A., et al. Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNO-TARGET registry. *Ann Oncol.* 2019; 30 (8): 1321–28.

Статья поступила / Received 11.03.2021
Получена после рецензирования / Revised 14.03.2021
Принята в печать / Accepted 17.03.2021

Сведения об авторе

Артамонова Елена Владимировна, д.м.н., зав. химиотерапевтическим отделением № 1¹, проф. кафедры². ORCID: 0000-0001-7728-9533

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

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени И.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Для переписки: E-mail: ArtamonovaE@mail.ru

Для цитирования: Артамонова Е.В. Таргетная терапия распространенного немелкоклеточного рака легкого с транслокацией ALK: бригатиниб расширяет наши возможности и обеспечивает успех в борьбе с прогрессирующей болезнью. *Медицинский алфавит.* 2021; (10): 53–60. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-10-53-60>

About author

Artamonova Elena V., DM Sci, head of Chemotherapy Dept No. 1¹, prof. at Oncology and Radiotherapy Dept². ORCID: 0000-0001-7728-9533

¹National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin, Moscow, Russia

²Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

For correspondence: E-mail: ArtamonovaE@mail.ru

For citation: Artamonova E.V. Targeted therapy for advanced non-small cell lung cancer with ALK translocation: brigatinib expands our capabilities and ensures success in fight against disease progression. *Medical alphabet.* 2021; (10): 53–60. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-10-53-60>

Подписка на журнал 2021 год



Медицинский алфавит

«Медицинский алфавит». Серия «Диагностика и онкотерапия»

Печатная версия – 500 руб., электронная версия любого журнала – 350 руб. (за номер).
Присылайте, пожалуйста, запрос на адрес medalfavit@mail.ru.

ООО «Альфамед»

ИНН 7716213348

Р/с № 40702810738090108773

ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА

К/с 3010181040000000225 БИК 044525225

Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит».

Серия «Диагностика и онкотерапия» (4 выпуска в год).

Цена: 2000 руб. в год (печатная версия) или 1 400 руб. (электронная версия).

Как подписаться

1. Оплатить квитанцию в любом отделении Сбербанка у кассира с получением кассового чека. Журналы высылаются в том случае, если вы сообщили адрес доставки на электронную почту издательства. Отправить скан квитанции с кассовым чеком, выданным кассиром банка, на e-mail medalfavit_pr@bk.ru или podpiska.ma@mail.ru.
2. Оплата через онлайн-банк издательством принимается только на сайте <https://medalfavit.ru/podpiska-na-zhurnaly/> в разделе «Издательство медицинской литературы».



ПИКРЭЙ
(алпелисиб) таблетки

50 мг • 150 мг • 200 мг

Первый и единственный таргетный препарат — для пациенток с мутацией **PIK3CA**^{1,2,4 *}

- ▶ Определение мутации **PIK3CA** — новый стандарт диагностики мРМЖ¹⁻²
- ▶ Есть **PIK3CA** мутация — есть план лечения¹⁻³

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ПИКРЭЙ

Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата. **Форма выпуска.** Таблетки, покрытые оболочкой, 50 мг, 150 мг и 200 мг алпелисиба. **Показание к применению.** Препарат Пикрэй в комбинации с фулвестрантом показан для лечения женщин в постменопаузе и мужчин с положительным по гормональным рецепторам (HR+), отрицательным по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2-) распространенным или метастатическим раком молочной железы с мутацией гена PIK3CA (PIK3CA+) с прогрессированием заболевания во время/после проведения режимов эндокринной терапии. **Дозы и способ применения.** Взрослые. Рекомендуемая доза препарата Пикрэй составляет 300 мг внутрь 1 раз в сутки без перерывов. **Противопоказания.** • Повышенная чувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ. • Детский возраст до 18 лет. • Беременность и период грудного вскармливания. **Предупреждения и меры предосторожности.** • Гиперчувствительность (включая анафилактические реакции). Отмечались серьезные реакции гиперчувствительности (включая анафилактическую реакцию и анафилактический шок). • Тяжелые кожные реакции. Отмечались тяжелые кожные реакции, включая синдром Стивенса-Джонсона (ССД), многоформную экссудативную эритему (МЭЭ) и лекарственную реакцию с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS). • Гипергликемия. Отмечалось развитие гипергликемии. • Пневмонит. Возможен пневмонит, включая серьезные случаи пневмонита/острого интерстициального заболевания легких. **Нежелательные лекарственные реакции. Очень часто (≥ 10%):** анемия, диарея, тошнота, рвота, стоматит, боль в животе, диспепсия, повышенная утомляемость, воспаление слизистых, периферический отек, лихорадка, сухость слизистых, инфекция мочевыводящих путей, пониженная масса тела, повышенный уровень креатинина в крови, гипергликемия, пониженный аппетит, головная боль, дисгевзия, сыпь, алопеция, зуд, сухость кожи, повышенное активированное частичное тромбопластиновое время, пониженный гемоглобин, пониженное число лимфоцитов, пониженное число тромбоцитов, повышенная активность аланинаминотрансферазы, пониженный альбумин, пониженный уровень кальция (с поправкой на альбумин), повышенная активность гамма-глутамилтрансферазы, повышенный уровень глюкозы в плазме, пониженный уровень глюкозы в плазме, повышенная активность липазы. **Взаимодействия.** • Следует соблюдать осторожность при применении с препаратами: элтромбопаг, лапатиниб, пантопразол, рифампицин, рибоциклиб, энкорafenиб, варфарин, бупропион, гормональные контрацептивы.

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий

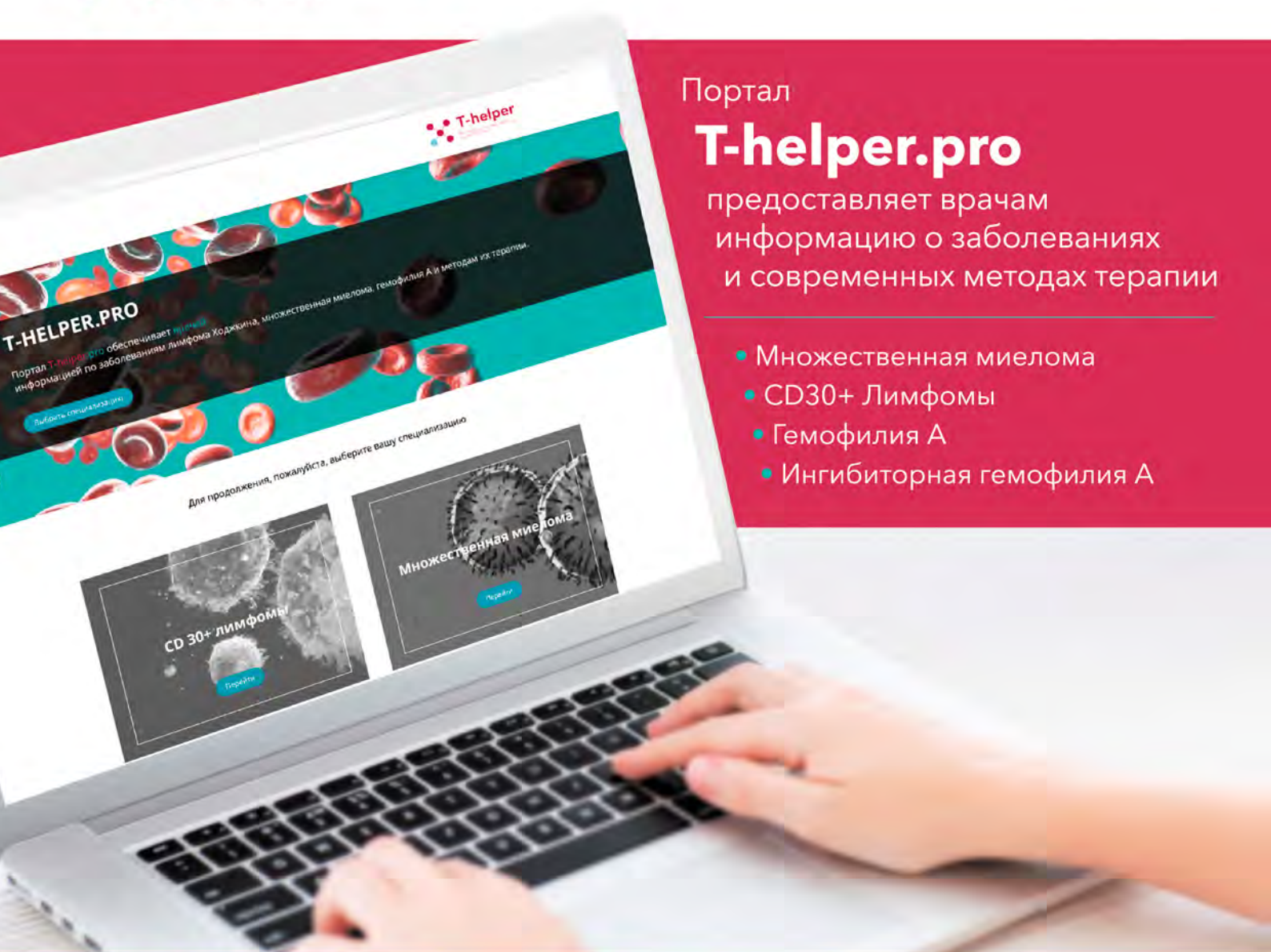
1367012/Piqray/Adv module/A5-A4/08 20/1



ООО «Новартис Фарма», 125315 г. Москва, Ленинградский проспект, д. 72, корп. 3
Тел: +7 (495) 967 12 70, факс: +7 (495) 967 12 68
www.novartis.ru

1. <https://www2.tri-koee.org/nccn/guideline/breast/english/breast.pdf>. Дата последнего доступа 14.07.2020. 2. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default_nojava.aspx. Дата последнего доступа 14.07.2020. 3. Семглазова Т.Ю. с соавт. Фарматека. 2020. 7:15-23. 4. Инструкция по медицинскому применению препарата Пикрэй. ЛП-006279 от 19.06.2020.

* Пикрэй является истинно таргетным препаратом, блокирующим фосфатидилинозитол-3-киназу (PI3K), которая гиперактивна в клетках рака молочной железы в результате мутации гена PIK3CA. Мутации гена PIK3CA являются стабильным прогностическим и предиктивным маркером HR+ HER2- мРМЖ. Препарат Пикрэй в комбинации с фулвестрантом показан для лечения женщин в постменопаузе и мужчин с положительным по гормональным рецепторам (HR+), отрицательным по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2-) распространенным или метастатическим раком молочной железы с мутацией гена PIK3CA с прогрессировавшим заболеванием во время/после проведения режимов эндокринной терапии. Инструкция по медицинскому применению препарата Пикрэй. ЛП-006279 от 19.06.2020 https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=4e327c87-6240-4bad-b552-73d3a271fe99&t. Дата последнего доступа: 15.07.2020



Портал

T-helper.pro

предоставляет врачам
информацию о заболеваниях
и современных методах терапии

- Множественная миелома
- CD30+ Лимфомы
- Гемофилия А
- Ингибиторная гемофилия А

Здесь Вы найдете:

- ✓ Видеолекции от ведущих специалистов
- ✓ Обзор международных и локальных клинических рекомендаций
- ✓ Календарь наиболее актуальных мероприятий в области онкогематологии
- ✓ Статьи и публикации
- ✓ Обзор клинических исследований
- ✓ Раздел «Помощь врачу в работе с пациентами» с информационными материалами, аудиоподкастами и интерактивными инструментами
- ✓ Раздел онкология и COVID-19

T-helper.pro

