

Серии научно-практических рецензируемых журналов



# Медицинский АЛФАВИТ

10 (385) 2019



DIAGNOSTICS  
& cancer therapy

MEDICAL ALPHABET  
Russian Professional Medical Journal

## ДИАГНОСТИКА ТОМ № 1 и онкотерапия

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

**20-23 ИЮНЯ 2019, САНКТ-ПЕТЕРБУРГ**

Конгресс-отель «Прибалтийская Park Inn»,  
ул. Кораблестроителей, 14



# БЕЛЫЕ НОЧИ

Петербургский международный  
онкологический форум

**...БОЛЬШЕ  
ЧЕМ ОНКОЛОГИЯ**



**FORUM-ONCO.RU**

Организационный  
КОМИТЕТ:

**+7 (812) 439 95 82**

При научной поддержке:



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

Организатор:



АССОЦИАЦИЯ  
ОНКОЛОГОВ  
СЕВЕРО-ЗАПАДА

**Диагностика и онкотерапия. Том № 1  
Медицинский алфавит № 10 (385) 2019**

Серии журналов для специалистов  
[www.medalfavit.ru](http://www.medalfavit.ru)

**Издатель:** издательство медицинской литературы  
ООО «Альфмед», тел. (495) 616-48-00  
E-mail: medalfavit@mail.ru

Учредитель и главный редактор издательства  
Т.В. Синицка

**Почтовый адрес:** 129515, а/я 94

**Адрес редакции:** 129515, Москва, ул. Академика  
Королева, д. 13, стр. 1, офис. 804 А

Главный редактор серии журналов  
«Медицинский алфавит» А.С. Ермолов

**Объединенный редакционный совет журнала  
«Медицинский алфавит»**

Акимкин Василий Геннадьевич, акад. РАН, д.м.н., проф.  
Амхадова Малкан Абдурашидовна, д.м.н., проф.  
Балан Вера Ефимовна, д.м.н., проф.  
Барбараш Ольга Леонидовна, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН  
Брико Николай Иванович, д.м.н., проф.  
Бутров Андрей Валерьевич, д.м.н., проф.  
Вавилова Татьяна Владимировна, д.м.н., проф.  
Голубев Валерий Леонидович, д.м.н., проф.  
Громова Ольга Алексеевна, д.м.н., проф.  
Данилов Алексей Борисович, д.м.н., проф.  
Евдокимов Евгений Александрович, д.м.н., проф.  
Ермолов Александр Сергеевич, д.м.н., проф.  
Журавлева Марина Владимировна, д.м.н., проф.  
Козлов Игорь Александрович, д.м.н., проф.  
Королева Ирина Станиславовна, д.м.н., проф.  
Крижели Нателла Ильинична, д.м.н., проф.  
Круглова Лариса Сергеевна, д.м.н., проф.  
Кузнецова Ирина Всеволодовна, д.м.н., проф.  
Кулаков Анатолий Алексеевич, акад. РАН, д.м.н., проф.  
Малеев Виктор Васильевич, акад. РАН, д.м.н., проф.  
Мартынюк Тамила Витальевна, д.м.н., проф.  
Михин Вадим Петрович, д.м.н., проф.  
Оганов Рафаэль Гегамович, д.м.н., проф.  
Орлова Наталья Васильевна, д.м.н., проф.  
Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., проф.  
Плавунин Николай Филиппович, д.м.н., проф.  
Проценко Денис Николаевич, д.м.н., проф.  
Покровский Валентин Иванович, акад. РАН, д.м.н., проф.  
Покровский Вадим Валентинович, акад. РАН, д.м.н., проф.  
Скоромец Александр Анисимович, акад. РАН, д.м.н., проф.  
Стручков Петр Владимирович, д.м.н., проф.  
Стрюк Раиса Ивановна, д.м.н., проф.  
Улитовский Сергей Борисович, д.м.н., проф.  
Ушаков Рафаэль Васильевич, д.м.н., проф.  
Шилова Маргарита Викторовна, д.м.н., проф.  
Шербо Сергей Николаевич, д.б.н., проф.  
Эмануэль Владимир Леонидович, д.м.н., проф.

Руководитель направления «Диагностика  
и онкотерапия»: Н.В. Кирюхин, [medalfavit@list.ru](mailto:medalfavit@list.ru)

Руководитель отдела маркетинга и рекламы:  
Е.П. Гершман, [medalfavit@mail.ru](mailto:medalfavit@mail.ru)

Руководитель отдела продвижения,  
распространения и выставочной деятельности:  
Б.Б. Будович, [medalfavit\\_pr@bk.ru](mailto:medalfavit_pr@bk.ru)

Редакция оставляет за собой право сокращения и стилистической правки текста без дополнительных согласований с авторами. Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов опубликованных материалов. Редакция не несет ответственности за последствия, связанные с неправильным использованием информации.

Журнал зарегистрирован Министерством РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций. Рег. номер ПИ № 77-11514 от 04.01.2002. Формат А4. Цена договорная.

При перепечатке ссылка на журнал «МА» обязательна. За содержание рекламы ответственность несет рекламодатель. За достоверность сведений, изложенных в статьях, ответственность несет автор.

Подписан в печать 08 апреля 2019 года.

Наш индекс в каталоге  
«РОСПЕЧАТЬ» 36228

**Содержание**

- 6 Ингибиторы циклинзависимых киназ — новый класс препаратов в онкологии. Достижения и перспективы развития при лечении ЭР+ / HER2– рака молочной железы**  
*А.А. Вахитова, Р.В. Орлова*
- 15 Эффективность бевацизумаба в лечении радионекроза головного мозга**  
*О.В. Абсалымова, Г.Л. Кобяков, С.Л. Гуторов, Е.Р. Ветлова, С.В. Золотова, Н.В. Арutyunov, М.В. Иноземцева, Н.Г. Кобяков*
- 22 Использование технологий статистического анализа для прогнозирования лимфомы Ходжкина у пациентов подросткового и юношеского возраста**  
*С.А. Кулева, С.В. Иванова, Д.А. Звягинцева*
- 29 Современные методики дистанционной лучевой терапии в лечении больных гепатоцеллюлярным раком**  
*А.В. Назаренко, С.И. Ткачев, С.Б. Алиева, Д.С. Романов, Б.М. Медведева, И.В. Сагайдак, В.А. Болдырева, Ю.Б. Быкова, О.С. Зайченко, Д.И. Федосеенко, С.В. Медведев,*
- 35 Коррекция анемии: выполняем ли мы клинические рекомендации?**  
*И.А. Королева, М.В. Копп, А.М. Королева*
- 41 Пероральный винорелбин в терапии немелкоклеточного рака легкого**  
*Е.В. Артамонова*
- 48 Эндосонография в диагностике периферических новообразований легких. Возможности и ограничения**  
*В.Н. Королев, Д.В. Гоголева, О.А. Гладков, А.М. Микита*
- 54 Система PD-1/PD-L1 при иммунотерапии рака почки. Часть 2. Маркеры и препараты иммунотерапии рака почки**  
*Д.С. Набережных, А.А. Морозов, М.В. Фридман, А.А. Алферов, В.В. Базаев, Н.Е. Кушлинский*
- 62 Подписка**

**Contents**

- 6 Inhibitors of cyclin-dependent kinases as new class of drugs in oncology. Achievements and development prospects in treatment of ER+ / HER2– breast cancer**  
*A.A. Vakhitova, R. V. Orlova*
- 15 Bevacizumab efficacy in treatment of brain radiation necrosis**  
*O. V. Absalyamova, G. L. Kobiakov, S. L. Gutorov, E. R. Vetlova, S. V. Zolotova, N. V. Arutyunov, M. V. Inozemtseva, N. G. Kobiakov*
- 22 Statistical analysis for prognosis of Hodgkin's lymphoma in teenagers and young adult patients**  
*S. A. Kulyova, S. V. Ivanova, D. A. Zvyagintseva*
- 29 Modern methods of external-beam radiation therapy in treatment of patients with hepatocellular carcinoma**  
*A. V. Nazarenko, S. I. Tkachyov, S. B. Alieva, D. S. Romanov, B. M. Medvedeva, I. V. Sagaydak, V. A. Boldyreva, Yu. B. Bykova, O. S. Zaychenko, D. I. Fedoseenko, S. V. Medvedev*
- 35 Correction of anemia: do we follow clinical guidelines?**  
*I. A. Koroleva, M. V. Kopp, A. M. Koroleva*
- 41 Oral vinorelbine in the treatment of non-small cell lung cancer**  
*E. V. Artamonova*
- 48 Ability and limitations of endobronchial ultrasonography to diagnose peripheral pulmonary lesions**  
*V. N. Korolyov, D. V. Gogoleva, O. A. Gladkov, A. M. Mikita*
- 54 PD-1/PD-L1 pathway at immunotherapy of renal cell carcinoma. Part 2. Functions of signal way PD-1/PD-L1 for immune system and immunotherapy**  
*D. S. Naberezhnov, A. A. Morozov, M. F. Fridman, A. A. Alferov, V. V. Bazaev, N. E. Kushlinsky*
- 62 Subscription**

С 2008 года журнал «Медицинский алфавит» включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор.

## Редакционная коллегия



**Главный редактор серии «Диагностика и онкотерапия»**

**Артамонова Елена Владимировна** (г. Москва), д.м.н., вед. научный сотрудник отделения амбулаторной химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 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** (г. Москва), д.м.н., проф., зав. кафедрой онкологии и гематологии ФГБОУ ВПО «РУДН», проф. кафедры онкологии и гематологии ГБОУ ВПО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова», зам. гл. врача по онкологии ГБУЗ № 40 Департамента здравоохранения г. Москвы

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

**Научный редактор серии «Диагностика и онкотерапия»**

**Поликарпова Светлана Борисовна** (г. Москва), д.м.н., проф. кафедры онкологии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»

**Араблинский Андрей Владимирович** (г. Москва), д.м.н., проф., врач высшей категории, зав. отделом лучевой диагностики МБУЗ «ГКБ имени С.П. Боткина», проф. кафедры лучевой диагностики и терапии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет 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** (г. 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» Минздрава России

**Гладков Олег Александрович** (г. Челябинск), д.м.н., заслуженный врач РФ, директор онкологической клиники «Эвимед»

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

**Карлова Наталия Александровна** (г. Санкт-Петербург), д.м.н., проф. научно-клинического и образовательного центра «Лучевая диагностика и ядерная медицина» института высоких медицинских технологий медицинского факультета ФГБОУ ВПО «СПбГУ», заслуженный врач России

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

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

**Кукош Марина Юрьевна** (г. Москва) к.м.н., доцент кафедры онкологии и гематологии ФГАУ ВО «РУДН»

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

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

**Поляков Андрей Павлович** (г. Москва), д.м.н., руководитель отделения микрохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, проф. кафедры пластической хирургии РУДН, проф. кафедры челюстно-лицевой хирургии и стоматологии ИУВ ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

**Рожкова Надежда Ивановна** (г. Москва), д.м.н., проф., заслуженный деятель науки России, рук. Национального центра онкологии репродуктивных органов ФГБУ «МНИОИ имени П.А. Герцена», президент Российской ассоциации радиологов, президент Российской ассоциации маммологов, проф. кафедры клинической маммологии, лучевой диагностики и лучевой терапии факультета повышения квалификации медицинских работников ФГАУ ВО «РУДН»

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

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

**Соколов Виктор Викторович** (г. Москва), д.м.н., проф. онкологии, заслуженный врач России, рук. эндоскопического отделения ФГБУ «МНИОИ имени П.А. Герцена»

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

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

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

**Черемисин Владимир Максимович** (г. 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 ВПО «СПбГУ»

## Editorial Board

**Editor-in-Chief**

**Aramonova E. V.**, MD, DMSci

**Deputy Editor-in-Chief**

**Ter-Ovanesov M. D.**, MD, DMSci, professor

**Orlova R. V.**, MD, DMSci, professor

**Scientific Editor**

**Polikarpova C. B.**, MD, DMSci, professor

**Arablinsky A. V.**, MD, DMSci, professor

**Borsukov A. V.**, MD, DMSci, professor

**Vishnyakova M. V.**, MD, DMSci

**Vladimirova L. Yu.**, MD, DMSci, professor

**Gladkov O. A.**, MD, DMSci

**Dolgushin B. I.**, MD, DMSci, professor, RAS corr. member

**Karlova N. A.**, MD, DMSci, professor

**Karmazanovsky G. G.**, MD, DMSci, professor

**Koroleva I. A.**, MD, DMSci, professor

**Kukosh M. Yu.**, MD, PhD

**Laktionov K. K.**, MD, DMSci

**Manzyuk L. V.**, MD, DMSci, professor

**Polyakov A. P.**, MD, PhD

**Rozhkova N. I.**, MD, DMSci, professor

**Semiglazova T. Yu.**, MD, DMSci

**Sinitsyn V. E.**, MD, DMSci, professor

**Sokolov V. V.**, MD, DMSci, professor

**Tkachyov S. I.**, MD, DMSci, professor

**Tyulyandina A. S.**, MD, PhD

**Tyurin I. E.**, MD, DMSci, professor

**Cheremisyn V. M.**, MD, DMSci, professor



## СТАНДАРТ ТЕРАПИИ HR+ HER2- МРМЖ<sup>1-6</sup>

ПРЕ-/ПЕРИ-<sup>†</sup>  
И ПОСТМЕНОПАУЗА<sup>7</sup>

ПЕРВАЯ И ПОСЛЕДУЮЩИЕ  
ЛИНИИ<sup>7-9</sup>

ОДНА КАПСУЛА В ДЕНЬ<sup>7</sup>

УПРАВЛЕНИЕ ТЕРАПИЕЙ  
ПОД КОНТРОЛЕМ ОАК<sup>7</sup>

### PALOMA-2<sup>8</sup>

Рандомизированное двойное  
слепое исследование III фазы  
(N=666)

**ИБРАНСА® + ингибитор ароматазы**  
у больных в постменопаузе в 1-й линии терапии<sup>8</sup>  
**27,6 месяца мВБП<sup>10</sup>**

### PALOMA-3<sup>9</sup>

Рандомизированное двойное  
слепое исследование III фазы  
(N=521)

**ИБРАНСА® + фулвестрант**  
после прогрессии на предшествующей терапии<sup>9</sup>  
**в 2 раза снижает риск прогрессирования,<sup>9</sup> улучшая  
продолжительность<sup>11</sup> и качество жизни<sup>12</sup>**

ОАК = общий анализ крови; мВБП = медиана выживаемости без прогрессирования

<sup>†</sup>Женщинам в пре- или перименопаузе должны назначаться агонисты ЛГРГ<sup>7</sup>

**Список литературы:** 1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast Cancer, Version 3.2018, [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast\\_blocks.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast_blocks.pdf) 2. Hope S, Rugo et al. J Clin Oncol 34:3069-3103. 3. F. Cardoso et al. Annals of Oncology 29: 1634-1657, 2018. 4. Стенина М. Б., Жукова Л. Г., Королева И. А., Парохонная А. А., Семиглазова Т. Ю., Тюляндин С. А. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению инвазивного рака молочной железы // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2018 (том 8), С. 113-144 <https://rosoncology.ru/standards/RUSSCO/2018/2018-08.pdf>. 5. Рекомендации Российского общества Онкомаммологов <http://breastcancersociety.ru/rek/view/289>. 6. Рекомендации Ассоциации Онкологов России <http://oncology-association.ru/clinical-guidelines>. 7. Инструкция по применению лекарственного препарата Ибранса (палбоциклиб) для медицинского применения, ЛП-003878 от 25.07.2018. 8. Finn et al. N Engl J Med 2016;375:1925-36. 9. Cristofanilli M, et al. Lancet Oncol. 2016;17(4):425-439. 10. Rugo H.S, et al. Breast Cancer Research and Treatment <https://doi.org/10.1007/s10549-018-05125-4>. 11. Turner, et al. N Engl J Med 2018 DOI:10.1056/NEJMoat1810527 12. Harbeck N, et al. Annals of Oncology 27: 1047-1054, 2016.

#### КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ИБРАНСА®

**Регистрационный номер:** ЛП-003878. **Международное непатентованное название:** палбоциклиб. **Лекарственная форма:** капсулы. **Состав** 1 капсула содержит: **Активное вещество:** палбоциклиб 75мг, 100мг, 125мг. **Фармакотерапевтическая группа:** ингибитор протеинкиназы. **Код АТХ:** L01XE33. **Показания к применению:** Препарат Ибранса в сочетании с гормонотерапией показан для лечения метастазированного или метастатического рака молочной железы положительного по гормональным рецепторам (HR+), отрицательного по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2-) - в сочетании с ингибитором ароматазы в качестве 1-й линии терапии - в сочетании с фулвестрантом у женщин, получавших предшествующую терапию. У женщин в пре- или перименопаузе терапию необходимо комбинировать с назначением агониста лютеинизирующего гормона - рилизинг гормона (ЛГРГ). **Противопоказания:** - повышенная чувствительность к палбоциклибу и другим компонентам препарата; - необходимость в проведении гемодиализа (применение при данном состоянии не изучалось); - беременность и период грудного вскармливания (надлежащих и строго контролируемых исследований не проводилось); - детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не установлены). **С осторожностью:** Препарат Ибранса следует применять с осторожностью у пациентов с дефицитом лактазы, непереносимостью лактозы или глюкозогалактозной мальабсорбцией, а также у пациентов с умеренным и тяжелым нарушением функции печени и с тяжелым нарушением функции почек. Следует избегать одновременного приема палбоциклиба с мощными индукторами и ингибиторами изофермента CYP3A, а также ингибиторами протонной помпы (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»). **Способ применения и дозы:** препарат Ибранса следует принимать внутрь вместе с пищей, приблизительно в одно и то же время каждый день. Капсулы следует проглатывать целиком (не разжевывая, не разламывая и не открывая их перед проглатыванием). Нельзя проглатывать капсулы, если они разломаны, имеют трещины или их целостность нарушена иным образом. Рекомендуемая схема

приема: 125 мг один раз в сутки в течение 21 дня с последующим перерывом на 7 дней (схема 3/1) (таким образом, полный цикл составляет 28 дней). В сочетании с летрозолом 2,5 мг, один раз в сутки ежедневно на протяжении 28-дневного цикла или с фулвестрантом в дозе 500 мг, внутримышечно в 1, 15 и 29 день и далее 1 раз в месяц. Терапию продолжают до тех пор, пока не наблюдается положительный эффект от лечения. При развитии везикул или пропуске дозы не следует принимать дополнительную дозу препарата, а принять следующую дозу в обычное для нее время. **Модификация дозы:** Модификация дозы препарата Ибранса рекомендуется с учетом индивидуальной безопасности и переносимости. Лечение некоторых нежелательных реакций может потребовать временного прекращения приема препарата/переноса приема на более поздний срок и/или снижения дозы, либо полной отмены препарата в соответствии с графиком снижения дозы, приведенным в полной инструкции по медицинскому применению (также см. разделы «Особые указания» и «Побочное действие»). **Перед применением необходимо внимательно изучить инструкцию по применению лекарственного препарата для медицинского применения. Побочное действие:** Следующие побочные явления отмечались очень часто (≥ 1/10) и часто (≥ 1/100 и < 1/10): очень часто - инфекции, нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения, анемия; пониженный аппетит; головная боль; стоматит; тошнота; диарея; рвота; запор; сыпь; аллопеция; утомляемость часто - нечеткость зрения, увеличение слезотечения, сухость глаз; дисгевзия; носовое кровотечение, сухость кожных покровов, общая слабость, гипертермия, увеличение АЛТ, увеличение АСТ. **Передозировка:** Антidot палбоциклиба неизвестен. Медицинская помощь при передозировке препаратом Ибранса должна включать общую поддерживающую терапию. **Условия хранения:** Хранить при температуре не выше 30 °С. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 3 года. Полная информация представлена в инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения (регистрационное удостоверение лекарственного препарата для медицинского применения ЛП-003878 от 5.10.2016).



А. А. Вахитова

## Ингибиторы циклинзависимых киназ — новый класс препаратов в онкологии. Достижения и перспективы развития при лечении ЭР+ / HER 2– рака молочной железы

**А. А. Вахитова**, клинический ординатор  
**Р. В. Орлова**, д.м.н., проф., зав. кафедрой



Р. В. Орлова

Кафедра онкологии медицинского факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург

### *Inhibitors of cyclin-dependent kinases as new class of drugs in oncology. Achievements and development prospects in treatment of ER+ / HER 2– breast cancer*

A. A. Vakhitova, R. V. Orlova

Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

#### Резюме

**Обзор посвящен новому классу препаратов — ингибиторам циклинзависимых киназ. Открытие генетических и молекулярных механизмов регуляции клеточного цикла и впоследствии этого появление ингибиторов CDK4 / 6 стало прорывом в лечении ЭР+ / HER2– мРМЖ и изменило парадигму гормонотерапии у данной группы пациенток. Мы рассмотрим текущую роль ингибиторов CDK4 / 6 в лечении пациентов с гормоночувствительным раком молочной железы, а также перспективы будущего применения препаратов данного класса. В статье приведены результаты основных регистрационных исследований ингибиторов CDK4 / 6, одобренных FDA — палбоциклиба, рибоциклиба, абемоциклиба; проведен сравнительный анализ их эффективности и профиля токсичности.**

**Ключевые слова:** метастатическим раком молочной железы, гормонотерапия, палбоциклиб, рибоциклиб, абемоциклиб.

#### Summary

**The review is devoted to a new class of drugs — inhibitors of cyclin-dependent kinases. The discovery of the genetic and molecular mechanisms of cell cycle regulation, and as a result, the emergence of CDK4 / 6 inhibitors was a breakthrough in the treatment of ER+ HER 2– metastatic breast cancer and changed the paradigm of hormone therapy in this group of patients. We consider the current role of CDK4 / 6 inhibitors in treating patients with hormone-sensitive breast cancer, as well as the prospects for the future use of this class of drugs. The article presents the results of the main registration studies of the FDA-approved inhibitors of CDK4 / 6: palbociclyb, ribociclyb, abemociclyb; a comparative analysis of their efficacy and toxicity profile was carried out.**

**Key words:** metastatic breast cancer, hormone therapy, palbociclyb, ribociclyb, abemociclyb.

#### Введение

В России рак молочной железы стоит на первом месте (21%) по заболеваемости среди онкологических заболеваний у женщин. При этом заболеваемость неуклонно растет: с 2006-го по 2016 год она выросла с 41,51 до 50,85 случая на 100 тысяч человек. Это более 68 тысяч женщин, у которых рак молочной железы был выявлен в 2016 году [1]. При этом в России около 30% пациентов уже при первичной диагностике имеют местнораспространенный или метастатический опухолевый процесс, то есть опухоль выявлена на стадии, когда требуется комплексное лечение, включая системную противоопухолевую терапию.

Среди всех выявленных случаев рака молочной железы 63% (~42 тысячи человек в России) относятся к люминальному (гормонозависимому или эстроген-рецептор-положительному) HER 2-негативному подтипу рака молочной железы (ЭР+ / HER 2– РМЖ). Именно эндокринная терапия является краеугольным камнем в лечении пациентов с метастатическим люминальным подтипом рака молочной железы при отсутствии висцерального криза и не зависит от менопаузального статуса. Однако не у всех пациенток есть ответ на гормонотерапию изначально, а даже если эффект есть, то он не бесконечный, и со временем у паци-

енток развивается резистентность к гормонотерапии, что в конечном итоге приводит к прогрессированию заболевания. В зависимости от сроков прогрессирования выделяют следующие виды гормонорезистентности метастатического рака молочной железы (мРМЖ):

- первичную (прогрессирование в течение первых 6 месяцев на фоне ГТ)
- вторичную (прогрессирование после первых 6 месяцев какой-либо линии гормонотерапии).

В настоящее время известно, что ответ на лечение ЭР+ / HER 2– рака молочной железы зависит от наличия или отсутствия ряда маркеров неблагоприятного течения заболевания: высокого или промежуточного геномного риска, высокой степени гистологической злокачественности, высокой пролиферативной активности (индекс Ki-67), низкого уровня рецепторов эстрогена и прогестерона (табл. 1).

Кроме того, имеются данные, что в более 30% случаев гормонозависимого мРМЖ наблюдается агрессивное течение заболевания, сопоставимое с течением трижды негативного мРМЖ. В исследовании ATHENA была оце-

Таблица 1

Факторы, влияющие на прогноз у пациенток с ЭР-положительным раком молочной железы [2]

Факторы неблагоприятного прогноза	Факторы промежуточного прогноза	Факторы благоприятного прогноза
Высокая степень злокачественности (G3), высокий или промежуточный геномный риск	Промежуточная степень злокачественности (G2), промежуточный геномный риск	Низкая степень злокачественности (G1), низкий геномный риск
Высокий индекс Ki-67	Промежуточный индекс Ki-67	Низкий индекс Ki-67
Низкий уровень экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона	Промежуточный уровень экспрессии рецепторов эстрогена и (или) низкий уровень экспрессии рецепторов прогестерона	Высокий уровень экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона

нена общая выживаемость (ОВ) больных мРМЖ в зависимости от наличия или отсутствия факторов риска: безрецидивного периода менее 2 лет после проведенного адьювантного лечения, метастазов в печени или поражения трех и более органов, предшествующей нео- и (или) адьювантной химиотерапии таксанами или антрациклинами, а также статуса 2 по шкале ECOG и (или) предшествующего лечения кортикостероидами и (или) анальгетиками. Оказалось, что показатели общей выживаемости примерно одинаковые в группе ЭР-положительного мРМЖ с 3–4 факторами риска и в группе трижды негативного мРМЖ с тремя факторами — медианы ОВ 18,3 и 17,4 месяца соответственно [3].

Таким образом, необходимо отметить, что ЭР-положительный мРМЖ — это большая группа злокачественных опухолей, гетерогенных по прогнозу и клиническому течению: от благоприятного до агрессивного. Несмотря на это, основным единым методом лечения в этой группе является гормонотерапия при условии отсутствия висцерального криза. Поэтому необходим поиск новых подходов в терапии, которые могли бы позволить улучшить и продлить эффективность лечения.

### Новые подходы в лечении люминального HER2–подтипа рака молочной железы

Еще в 1980-х годах предпринимались попытки увеличить эффективность ГТ за счет ее комбинирования с другими противоопухолевыми препаратами — на тот момент онкологи располагали только цитостатическими средствами. Эти испытания закончились неудачей — комбинирование ГТ и химиопрепаратов не привело к улучшению результатов лечения. Возникло представление, что тамоксифен останавливает деление опухолевых клеток и, следовательно, препятствует воздействию на них цитостатиков [4]. Таким образом, на протяжении четверти века ГТ назначалась только самостоятельно, без комбинирования с другими лекарственными средствами.

На сегодняшний день все больше данных подтверждают тесную взаимосвязь между передачей сигналов ЭР и путем mTOR. Одним из механизмов эндокринной резистентности является aberrантная передача сигналов через путь PI3K-Akt-mTOR. Исследование BOLERO-2 показало, что добавление mTOR-ингибитора эверолимуса к ингибитору ароматазы экземестану значительно улучшает выживаемость без прогрессирования, с медианой ВБП 6,9 месяца (в группе эверолимус + экземестан) и 2,8 месяца (в группе плацебо + экземестан), что соответствует снижению риска

на 57% [5]. На сегодняшний день mTOR-ингибиторы занимают свою позицию в лечении ЭР-положительном мРМЖ в комбинации с гормонотерапией. Необходимо отметить, что комбинирование гормонотерапии с mTOR-ингибиторами сопряжено с более высокой токсичностью. Наиболее частыми нежелательными явлениями являются стоматит, астения, диарея, пневмонит, гипертермия и гипергликемия. При этом частота побочных эффектов прямо пропорционально коррелирует с длительностью приема mTOR-ингибиторов, что зачастую ограничивает прием таргетных препаратов данной группы.

В 2001 году произошло значимое событие в области медицины: американец Лиланд Хартуэлл (Leland H. Hartwell) и два британца — Тимоти Хант (R. Timothy Hunt) и Пол Нерс (Paul M. Nurse) были удостоены Нобелевской премии за открытие генетических и молекулярных механизмов регуляции клеточного цикла — процесса, который имеет важнейшее значение для роста, развития и самого существования живых организмов. [6] То, что клетки размножаются делением, известно уже более ста лет, однако молекулярные механизмы, лежащие в основе клеточного цикла, оставались неясными до начала 1970-х годов, когда появились пионерские исследования Ли Хартуэлла. Применяя генетический подход, разработанный Хартуэллом, Нерс установил, что ген, выполняющий функцию стартового при переходе клетки в начальную фазу деления, кодирует фермент из семейства циклин-зависимых киназ (CDK). Этот фермент как бы ведет клетку по клеточному циклу, стимулируя химическую модификацию других белков. В 1987 году Пол Нерс выделил соответствующий ген в клетках человека. Вкладом Тима Ханта стало открытие циклинов — нового класса белков, которые играют ключевую роль в управлении делением клеток. Циклины названы так потому, что их концентрация изменяется периодически в соответствии со стадиями клеточного цикла, в частности, падает перед началом деления клетки. Если образно сравнить CDK с мотором, то циклин — это сцепление, которое определяет, станет ли мотор продвигать клеточный цикл от одной фазы к другой.

Биомедицинские перспективы сделанных открытий — это, прежде всего, разработка новых методов лечения в онкологии. Чуть позже было установлено, что в некоторых опухолях содержание CDK4 / 6 выше нормы, а значит, вещества, подавляющие их активность, могут стать основой противоопухолевых лекарственных средств нового поколения.

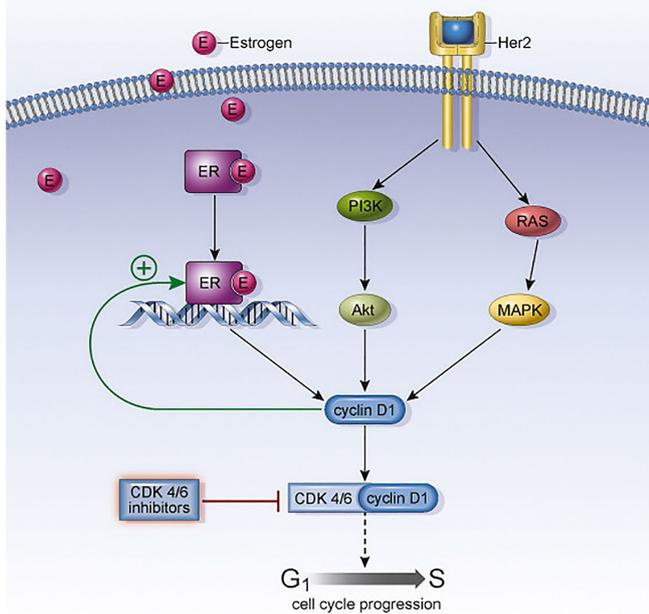


Рисунок 1. Механизм действия CDK4 / 6-ингибиторов [7].

Это и произошло через некоторое время — в лекарственном арсенале онкологов появился новый класс противоопухолевых препаратов — CDK4/6-ингибиторы.

### Механизм действия CDK4/6-ингибиторов

Клеточный цикл состоит из нескольких фаз. В первой фазе (G1) клетка растет и увеличивается в размерах. Достигнув определенного размера, она вступает в следующую фазу (S), в которой происходит синтез ДНК. Клетка удваивает свой генетический материал (репликация ДНК), и образуется копия каждой хромосомы. Во время следующей фазы (G2) клетка проверяет, закончена ли репликация, и готовится к клеточному делению. Хромосомы разделяются (митоз, M), и клетка делится на две дочерние клетки. Благодаря этому механизму каждая дочерняя клетка получает идентичный набор хромосом. После деления клетка оказывается в фазе G1 и цикл завершается. На молекулярном уровне переход от одной фазы цикла к другой регулируют два белка — циклин и циклинзависимая киназа (CDK).

Ингибиторы CDK4 / 6 действуют в контрольной точке клеточного цикла G1-S (рис. 1). Эта контрольная точка строго контролируется циклинами D и CDK4, CDK6. Когда CDK4 и CDK6 активируются циклинами D, они фосфорилируют белок, связанный с ретинобластомой (pRb). Это приостанавливает подавление pRb семейства транскрипционных факторов E2F и в конечном итоге позволяет клетке проходить клеточный цикл и делиться. При ЭР+ раке молочной железы избыточная экспрессия циклина D является распространенной, а потеря pRb редка, что делает контрольную точку G1-S идеальной терапевтической мишенью. Ингибиторы CDK4 / 6 предотвращают прохождение через эту контрольную точку, приводя

к остановке клеточного цикла. Необходимо отметить, что в клетках молочной железы на молекулярном уровне переход из одной фазы клеточного цикла в другой зависит не только от рецепторов эстрогена, но и других сигнальных путей, в частности, от пути рецепторов к эпидермальному фактору роста (EGFR, HER2, HER3 и др.).

В настоящее время существует три ингибитора CDK4 / 6, которые одобрены FDA (США): палбоциклиб, рибоциклиб и абемациклиб (последний не зарегистрирован на территории РФ на момент публикации статьи). Мы рассмотрим текущую роль ингибиторов CDK4 / 6 в лечении пациентов с гормонозависимым раком молочной железы, а также перспективы будущего применения препаратов данного класса.

Палбоциклиб (зарегистрированный в России в октябре 2016 года как Ибранса) является первым ингибитором циклинзависимых киназ (CDK) 4 / 6 при мРМЖ и показан для лечения самого распространенного ЭР+ / HER2- мРМЖ в качестве терапии первой линии в сочетании с летрозолом на основании исследования II фазы PALOMA-1 / TRIO-18 и исследования III фазы PALOMA-2, а также в качестве второй или более поздней линии в сочетании с фулвестрантом на основании исследования III фазы PALOMA-3.

На сегодняшний день именно об этом представителе целого класса препаратов из всех представленных накоплено наибольшее количество знаний и опыта — как мирового, так и отечественного.

### Краткий обзор регистрационных клинических исследований палбоциклиба

В исследовании II фазы PALOMA-1 / TRIO-18 165 женщин в постменопаузе с ЭР+ / HER2- распространенным раком молочной железы были рандомизированы для терапии либо палбоциклибом и летрозолом, либо только летрозолом. Терапия ингибиторами ароматазы должна была быть прекращена не менее чем за 12 месяцев до включения в исследование. Первичной конечной точкой исследования была медиана выживаемости без прогрессирования заболевания (мВБП). Пациенты, которые получали палбоциклиб и летрозол, имели мВБП 20,2 месяца по сравнению с 10,2 месяца только с одним летрозолом (OR = 0,488; 95% ДИ = 0,319–0,748; P = 0,004). [8] Это исследование привело к ускоренной регистрации препарата в феврале 2015 года. Медиана общей выживаемости (ОВ) составила 37,5 месяца в группе с палбоциклибом и летрозолом и 34,5 месяца в группе с летрозолом, однако разница была статистически незначимой (OR = 0,897; 95% ДИ = 0,623–1,294; P = 0,281).

В исследовании III фазы PALOMA-2 666 пациенток в менопаузе, не получавших ранее терапию по поводу распространенного заболевания, с ЭР+ / HER2- метастатическим раком молочной железы были рандомизированы в две группы: палбоциклиб и летрозол или плацебо и летрозол в соотношении 2 к 1 соответственно. Допускалось проведение адъювантной или неoadъювантной терапии с применением нестероидных ингибиторов ароматазы в случаях, когда рецидив заболевания возникал не на фоне такой терапии или более чем через 12 месяцев после ее завершения. Медиана ВБП составила 27,6 месяца у паци-

ентов, получавших палбоциклиб и летрозол, и 14,5 месяца у пациентов, получавших плацебо и летрозол (ОР = 0,563, 95% ДИ = 0,461, 0,687;  $p < 0,000001$ ). Данное преимущество мВБП было показано для всех предварительно запланированных подгрупп [9]. Окончательные данные по показателям ОБ в настоящее время не представлены.

В исследовании III фазы PALOMA-3 521 женщина с любым менопаузальным статусом с ЭР+ / HER2- метастатическим раком молочной железы, у которых отмечалось прогрессирование заболевания на предшествующей эндокринной терапии или рецидивировало в течение 12 месяцев после прекращения адъювантной эндокринной терапии, были рандомизированы в две группы: либо терапия палбоциклибом и фулвестрантом, либо плацебо и фулвестрантом. Приблизительно половина пациентов получала две или более линии эндокринной терапии при метастатическом процессе, и примерно одна треть получала химиотерапию. Окончательный анализ показал, что медиана ВБП в группе с палбоциклибом и фулвестрантом составила 11,2 месяца (ДИ 95% = 9,5–12,9) по сравнению с 4,6 месяца в группе с плацебо и фулвестрантом. Разница в абсолютных значениях составила 6,6 месяца [10]. Это привело к регистрации палбоциклиба в комбинации с фулвестрантом в качестве второй и более поздней линии терапии у женщин, получавших предшествующую терапию ЭР+ / HER2- подтипа рака молочной железы. Совсем недавно были представлены данные по общей выживаемости: медиана общей выживаемости составила 34,9 месяца (ДИ 95% = 28,8–40,0) в группе палбоциклиба и фулвестранта и 28,0 месяца (ДИ 95% = 23,6–34,6) в группе плацебо —фулвестранта (ОР = 0,81; ДИ 95% = 0,64–1,03;  $p = 0,09$ ) [11] Разница в абсолютных значениях составила 6,9 месяца. Исследователи выделили группу пациенток с сохраненной чувствительностью к эндокринотерапии по следующим критериям: клинический эффект (полный ответ, частичный ответ или стабильное заболевание в течение  $\geq 24$  недель) по крайней мере на одной из предыдущих эндокринных терапий при метастатическом заболевании или адъювантная эндокринная терапия в течение не менее 24 месяцев до рецидива. Среди этой популяции, которая включала 410 пациенток, медиана общей выживаемости составила 39,7 месяца (ДИ 95% = 34,8–45,7) в группе палбоциклиб-фулвестрант и 29,7 месяца (ДИ 95% = 23,8–37,9) в группе плацебо-фулвестрант.

### **Краткий обзор регистрационных клинических исследований рибоциклиба**

Рибоциклиб был одобрен на территории РФ с февраля 2018 года для применения в первой линии лечения ЭР+ / HER2- метастатического рака молочной железы у женщин в постменопаузе в комбинации с летрозолом, а также с февраля 2019 года в комбинации с фулвестрантом в качестве терапии второй и последующих линий. В регистрационном исследовании III фазы MONALEESA-2 пациентки в менопаузе, не получавшие ранее лечения, с ЭР+ / HER2- мРМЖ были распределены случайным образом в две группы: летрозол с рибоциклибом или ле-

трозол с плацебо. Предшествующая терапия ингибиторами ароматазы была допустима, если она была прекращена за 12 месяцев до включения в исследование. Через 18 месяцев наблюдения медиана ВБП не была достигнута в группе, получавшей рибоциклиб, по сравнению с 14,7 месяца в группе плацебо и летрозола (ОР = 0,56; 95% ДИ = 0,43–0,72;  $P < 0,001$ ). Обновленный анализ показал, что медиана ВБП составляет 25,3 месяца в группе рибоциклиба против 16,0 месяца в группе плацебо [12, 13].

MONALEESA-3 — это исследование III фазы, в котором оценивалось применение рибоциклиба в сочетании с фулвестрантом для лечения ЭР+ / HER2- распространенного РМЖ у женщин в постменопаузе во второй и последующих линиях. В общей сложности 726 пациенток были рандомизированы в соотношении 2 к 1 на две группы: рибоциклиб плюс фулвестрант или плацебо плюс фулвестрант. Медиана выживаемости без прогрессирования была значительно выше в группе рибоциклиба с фулвестрантом по сравнению с плацебо и фулвестрантом: 20,5 и 12,8 месяца соответственно (ОР = 0,593; 95% ДИ = 0,480–0,732;  $P < 0,001$ ) [14].

MONALEESA-7 — это исследование III фазы, в котором оценивалось применение рибоциклиба в сочетании с гормонотерапией и подавлением функции яичников у женщин в пременопаузе с ЭР+ / HER2- мРМЖ с предшествующей  $\leq 1$  линией химиотерапией и при этом отсутствием эндокринотерапии в анамнезе по поводу метастатического процесса. В общей сложности 672 пациентки были рандомизированы в соотношении 1 к 1 на две группы: рибоциклиб или плацебо в комбинации с гозерелин + тамоксифен / нестероидный ингибитор ароматазы (летрозол или анастрозол). Медиана ВБП была выше в группе рибоциклиба по сравнению с группой плацебо как у пациентов с предшествующей химиотерапией (16,6 против 9,0 месяца; ОР = 0,547; 95% ДИ = 0,314–0,954), так и без предшествующей химиотерапии (24,7 против 14,5 месяца; ОР = 0,566; 95% ДИ = 0,443–0,724) [15].

Данные по показателям общей выживаемости в исследованиях с рибоциклибом на момент публикации статьи не доступны.

### **Краткий обзор регистрационных клинических исследований абемациклиба (препарат не зарегистрирован в РФ на момент публикации статьи)**

Абемациклиб был одобрен FDA в феврале 2018 года в сочетании с ингибиторами ароматазы (ИА) для терапии первой линии ЭР+ / HER2- мРМЖ у женщин в постменопаузе на основании результатов исследования MONARCH-3, а также в сентябре 2017 года для терапии второй или более поздней линии в сочетании с фулвестрантом на основании результатов исследования MONARCH-2 и в качестве единственного средства для терапии третьей или более поздней линии на основании MONARCH-1.

MONARCH-3, исследование III фазы, сравнивало две группы пациентов с ЭР+ / HER2- мРМЖ: получающих лечение ИА с абемациклибом или ИА с плацебо в первой

**Таблица 2**  
**Сводные данные рандомизированных клинических испытаний**  
**II–III фазы ингибиторов CDK4 / 6 в качестве первой линии лечения ЭР+ / HER2– рака молочной железы.**

	PALOMA-1	PALOMA-2	MONALEESA-2	MONARCH-3	MONALEESA-7
Дизайн	II фаза	III фаза Плацебо-контролируемое	III фаза Плацебо-контролируемое	III фаза Плацебо-контролируемое	III фаза Плацебо-контролируемое
Группы	Летрозол ± палбоциклиб	Летрозол ± палбоциклиб	Летрозол ± рибоциклиб	Нестероидные ИА ± абемациклиб	Тамоксифен / нестероидные ИА + гозерилин ± рибоциклиб
Количество пациентов	165	666	668	493	672
мВБП	20,2 против 10,2	27,6 против 14,5	25,3 против 16	28,18 против 14,76	24,7 против 14,5*
ЧОО, %	55% против 39%	55% против 44%	53% против 37%	61% против 45,5%	51% против 36%

Примечание: ИА — ингибиторы ароматазы; мВБП — медиана времени без прогрессирования; ЧОО — частота объективного ответа; \* — пациентки без химиотерапии в анамнезе.

**Таблица 3**  
**Сводные данные основных клинических испытаний ингибиторов CDK4 / 6 у пациентов с распространенным ЭР+ / HER2– раком молочной железы, которые ранее прогрессировали на эндокринной терапии**

	PALOMA-3	MONARCH-2	MONALEESA-3	MONARCH-1
Дизайн	III фаза Плацебо-контролируемое, II линия	III фаза Плацебо-контролируемое, II линия	III фаза Плацебо-контролируемое, II линия	II фаза
Группы	Фулвестрант ± палбоциклиб	Фулвестрант ± абемациклиб	Фулвестрант ± рибоциклиб	Абемациклиб в монорежиме
Количество пациентов	521	669	726	132
Популяция пациентов	I линия ХТ / любая линия ГТ для мРМЖ	I линия ГТ для мРМЖ	I линия ГТ для мРМЖ	Прогрессирование на фоне ГТ / I–II линий ХТ для мРМЖ
мВБП, мес.	11,2 против 4,6	16,4 против 9,3	20,5 против 12,8	6,0
мОВ, мес.	34,9 против 28,0	–	–	17,7
ЧОО, %	25,0 против 11,0	48,0 против 21,0	40,9 против 28,7	20,0

Примечание: ХТ — химиотерапия; ГТ — гормонотерапия; мРМЖ — метастатический рак молочной железы; мВБП — медиана времени без прогрессирования; ЧОО — частота объективного ответа.

линии. Окончательный анализ показал значительное преимущество в группе абемациклиба по сравнению с плацебо: мВБП 28,18 и 14,76 месяца соответственно (OR = 0,540; 95% ДИ = 0,418–0,698; p = 0,000002) [16]

MONARCH-2 было исследованием III фазы, в котором рандомизировали пациентов с распространенным раком молочной железы ЭР+ / HER2–, прогрессирующим на фоне предшествующей эндокринной терапии, на две группы: либо абемациклиб и фулвестрант, либо плацебо и фулвестрант. Критерием включения было прогрессирование во время адъювантной или неадъювантной эндокринной терапии, ≤ 12 месяцев после завершения адъювантной эндокринной терапии или на фоне эндокринной терапии при метастатическом раке молочной железы. При этом пациенты могли получать только одну предшествующую линию эндокринной терапии и не получали химиотерапию при метастатическом раке молочной железы. Медиана ВБП в группе с абемациклибом была значительно выше: 16,4 месяца по сравнению с 9,3 месяца в группе плацебо (OR = 0,553; 95% ДИ = 0,449–0,681; p < 0,001). [17] Данные по ОВ в настоящий момент недоступны.

В клиническом исследовании II фазы MONARCH-1 абемациклиб исследовался в качестве единственного агента. В исследование включались женщины с любым менопаузальным статусом с распространенным ЭР+ / HER2– раком молочной железы, прогрессирующим на фоне предшествующей эндокринной терапии и химиотерапии (по крайней мере, одной линии химиотерапии). Пациенты в этом исследовании получали в среднем три предыдущих линии системного лечения распространенного рака молочной железы. Большинство (90,2%) имели висцеральные метастазы. Частота объективного ответа составила 19,7%, медиана ВБП — 6,0 месяца, а медиана ОВ — 17,7 месяца [18].

В табл. 2 и 3 представлены сводные данные клинических исследований, имеющих CDK4 / 6-ингибиторов: палбоциклиба, рибоциклиба, абемациклиба.

### **Сравнительная эффективность ингибиторов CDK4 / 6 для ЭР+ / HER2– метастатического рака молочной железы**

Все три ингибитора CDK4 / 6 одобрены в комбинации с ингибиторами ароматазы для терапии первой линии ЭР+ / HER2– распространенного рака молочной железы.

Эти препараты никогда не сравнивались напрямую между собой, но считаются эквивалентными по эффективности, исходя из результатов сравнительного анализа регистрационных клинических исследований, сводные данные которых представлены в табл. 1 и 2. Палбоциклиб, рибоциклиб и абемациклиб в сочетании с нестероидным ингибитором ароматазы продемонстрировали аналогичное пролонгирование ВВП по сравнению с терапией только ингибитором ароматазы в PALOMA-1 / PALOMA-2, MONALEESA-2 и MONARCH-3 соответственно. Все три агента являются подходящим выбором в сочетании с летрозолом в качестве первой линии лечения.

Так же все три препарата одобрены в комбинации с фулвестрантом для применения во второй или последующих линиях метастатического ЭР+ / HER2– рака молочной железы, и любая комбинация является подходящим выбором в этой ситуации. Прямых сравнений этих препаратов не существует, но они, вероятно, эквивалентны по эффективности. Следует отметить, что отличия в показателях выживаемости в исследованиях PALOMA-3, MONARCH-2, MONALEESA-3 вероятно, связаны с различиями в характеристиках популяции пациентов, включенных в исследование. В частности, пациенты в MONARCH-2 получали только одну предшествующую линию эндокринной терапии, и 59% получали только адъювантную или неоадъювантную эндокринную терапию, при этом ни один из пациентов не получал химиотерапию при метастатическом процессе. Напротив, около половины пациентов, включенных в PALOMA-3, получали две или более линии эндокринной терапии, и около трети пациентов получали химиотерапию при метастатическом процессе. Очевидно, в исследовании PALOMA-3 была включена популяция пациентов, которая была более резистентной к эндокринной терапии. Это и сказалось на показателях выживаемости: более длительная медиана ВВП (16,4 месяца) в комбинации абемациклиб + фулвестрант в MONARCH-2 по сравнению с комбинацией палбоциклиб + фулвестрант в PALOMA-3 (11,2 месяца).

### **Ингибиторы CDK4 / 6 у женщин в пременопаузе**

В исследованиях палбоциклиба и рибоциклиба в сочетании с летрозолом в качестве первой линии терапии ЭР+ / HER2– мРМЖ были включены только женщины в постменопаузе. Поэтому долгое время данные комбинации препаратов официально были зарегистрированы только для этой категории больных. Совсем недавно были внесены поправки в текущую инструкцию по медицинскому применению палбоциклиба: теперь данный препарат в сочетании с ингибитором ароматазы может назначаться для лечения местнораспространенного или метастатического ЭР+ / HER2– рака молочной железы в I линии у женщин в пре- или перименопаузе при одновременном назначении агониста релизинг фактора лютеинизирующего гормона (ЛГРГ). Данные изменения являются оправданными на основании исследований, показывающих, что ингибиторы ароматазы с подавлением яичников эффективны для женщин в пременопаузе с распространенным ЭР+ / HER2– раком молочной железы [19].

В PALOMA-3 были включены женщины с сохранной функцией яичников, получавшие гозерелин. Анализ подгруппы исследования PALOMA-3 показал, что женщины в пременопаузе получили пользу аналогичную той, которая наблюдалась в общей популяции исследования [20]. В связи с этим комбинация палбоциклиб и фулвестрант в качестве второй и последующей линии одобрена независимо от статуса менопаузы.

MONALEESA-7 было первым исследованием, в котором участвовали женщины только в пременопаузе. В этом исследовании III фазы пациентки с ЭР+ / HER2– получали рибоциклиб в первой линии по сравнению с плацебо, а также гозерелин и тамоксифен или нестероидный ИА. Увеличение ВВП, наблюдаемое в группе рибоциклиба, было таким же, как у женщин в постменопаузе в MONALEESA-2 [21].

Ни одно из исследований первой линии не рассматривало активность ингибиторов CDK4 / 6 у женщин в пременопаузе в отсутствие подавления яичников. В исследовании MONARCH-1, посвященном лечению абемациклибом в качестве единственного препарата, женщины были зачислены независимо от их менопаузального статуса. Тем не менее у всех пациенток в анамнезе было прогрессирование по крайней мере после одной линии химиотерапии. Поэтому, вероятно, у женщин в пременопаузе была некоторая степень яичниковой недостаточности, когда они были включены в исследование.

Таким образом, мы считаем обоснованным использование CDK4 / 6-ингибиторов у женщин в пременопаузе в комбинации с ингибитором ароматазы при условии овариальной супрессии.

### **Безопасность ингибиторов CDK4 / 6**

Ингибиторы CDK4 / 6, как правило, хорошо переносятся. Наиболее распространенные побочные эффекты включают тошноту, диарею, усталость, нейтропению, лейкопению, анемию и тромбоцитопению. Палбоциклиб и рибоциклиб чаще всего вызывают нейтропению (но фебрильная нейтропения встречается не более чем у 1,6% пациентов), в то время как диарея является наиболее распространенным побочным эффектом абемациклиба, возможно, из-за его большей аффинности к CDK4 по сравнению с CDK6 [22]. Особенностью рибоциклиба также является то, что он чаще приводит к гепатотоксичности, удлинению интервала QT, что требует соответствующего контроля. Среди значимых нежелательных явлений стоит отметить тромбоэмболические осложнения, которые несколько чаще встречались при терапии абемациклибом. Среди редко встречающихся и невыраженных осложнений CDK4 / 6-ингибиторов стоит отметить анемию, тромбоцитопению, тошноту, артралгию, алопецию, сыпь. В исследованиях PALOMA-2, PALOMA-3 не отмечалось снижения мВВП в условиях редукции дозы палбоциклиба при развитии нежелательных явлений, требующих этого. Учитывая разный спектр токсичности препаратов, в ситуациях, когда пациент не переносит одно средство, разумно рассмотреть вопрос перехода на другой ингибитор CDK4 / 6. В табл. 4

Таблица 4

Наиболее значимые нежелательные явления при применении ингибиторов CDK4 / 6 с нестероидными ингибиторами ароматазы в I линии терапии гормонозависимого HER2-отрицательного метастатического рака молочной железы у больных в менопаузе

Показатель	Исследование PALOMA-2*	Исследование MONALEESA-2**	Исследование MONARCH-3**
Комбинация препаратов	Палбоциклиб + летрозол	Рибоциклиб + летрозол	Абемациклиб + летрозол или анастрозол
Степень тяжести нежелательных явлений	III–IV	III–IV	III–IV
Нейтропения, %	66,5	59,3	21,1
Фебрильная нейтропения***	1,6	1,5	0,3
Диарея, %	1,4	1,2	9,5
Повышение уровня аланинамино-трансферазы, %	0	9,3	7
Повышение уровня аспартатамино-трансферазы, %	0	5,7	3,8
Удлинение интервала QTc (>60 мс от исходного), %***	0	2,7	0
Тромбоэмболические события, %****	0	0	6,1

Примечание: \* — отмечены только нежелательные явления любой степени с частотой более 10% за исключением случаев фебрильной нейтропении [23]; \*\*Отмечены только нежелательные явления любой степени с частотой выше 15% за исключением случаев фебрильной нейтропении, удлинения интервала QTc, тромбоэмболических событий [24, 25]; \*\*\* — указана частота для всей популяции пациенток, получавших ингибиторы CDK4 / 6; \*\*\*\* — значимое нежелательное явление любой степени тяжести. Указана частота для всей популяции пациенток, получавших ингибиторы CDK4 / 6 [23–25].

Таблица 5

Наиболее значимые нежелательные явления при применении ингибиторов CDK4 / 6 с фулвестрантом у пациенток, получавших предшествующую терапию гормонозависимого HER2-отрицательного метастатического рака молочной железы

Показатель	Исследование PALOMA-3*	Исследование MONALEESA-3***	Исследование MONARCH-2**
Комбинация препаратов	Палбоциклиб + фулвестрант	Рибоциклиб + фулвестрант	Абемациклиб + фулвестрант
Степень тяжести нежелательных явлений	III–IV	III–IV	III–IV
Нейтропения, %	65	53,4	26,5
Фебрильная нейтропения****	1	1	1,3
Диарея, %	0	0,6	13,4
Повышение уровня аланинамино-трансферазы, %	2	8,5	4,1
Повышение уровня аспартатамино-трансферазы, %	3	6	2,3
Удлинение интервала QTc (> 60 мс от исходного), %****	< 1	6,5	0
Тромбоэмболические события, %*****	1	0	2

Примечание: \* — отмечены нежелательные явления 1–2 степени тяжести, зарегистрированные не менее чем у 10% пациенток, и все нежелательные явления степени тяжести 3–4 в популяции для анализа безопасности пациенток [26]; \*\* — отмечены только нежелательные явления любой степени с частотой выше 10% за исключением случаев фебрильной нейтропении, тромбоэмболических событий [28]; \*\*\* — отмечены только нежелательные явления любой степени с частотой более 15% за исключением случаев фебрильной нейтропении, удлинения интервала QTc, повышения уровня АСТ, АЛТ [27]; \*\*\*\* — указана частота для всей популяции пациенток, получавших ингибиторы CDK4 / 6; \*\*\*\*\* — значимое нежелательное явление любой степени тяжести. Указана частота для всей популяции пациенток, получавших ингибиторы CDK4 / 6 [26–28].

и 5 представлены сравнительные данные по частоте встречаемости нежелательных явлений у различных CDK4 / 6-ингибиторов.

## Изменение парадигмы гормонотерапии у больных ЭР+ / HER2– раком молочной железы

### 1. Эндокринная терапия первой линии

Учитывая токсичность нового класса препаратов, очевидную выгоду от добавления их к лечению как в первой, так и в последующих линиях гормонотерапии, возникает разумный вопрос: можно ли добавлять ингибиторы

циклинзависимых киназ только при неэффективности эндокринной терапии в монорежиме, то есть во второй и последующей линиях лечения? К сожалению, на сегодняшний день нет рандомизированных клинических исследований, где бы одной группе к гормонотерапии ингибиторы CDK4 / 6 добавлялись сразу в первой линии, а другой группе — в последующих линиях эндокринной терапии. Поэтому достоверно ответить на поставленный вопрос невозможно. Очевидно лишь то, что добавление препаратов нового класса необходимо пациенткам с люминальным подтипом рака молочной железы на одном из этапов лечения и, по данным клинических исследо-

ваний, наибольший выигрыш в увеличении мВБП мы получаем при добавлении в первой линии гормонотерапии. Препараты хорошо переносятся большинством женщин, и даже без увеличения общей выживаемости увеличение мВБП может отсрочить появление серьезных симптомов заболевания и сохранить качество жизни пациентки.

Комбинация ингибитора CDK4 / 6 с ИА эффективна в том числе для женщин с висцеральными метастазами. От 45 до 60% пациентов, включенных в исследования, имели висцеральное поражение. При подгрупповом анализе эти пациенты получали выгоду от лечения аналогичную той, которая наблюдалась в общей популяции пациентов. Комбинация ингибитора CDK4 / 6 и ИА может рассматриваться даже тогда, когда требуется быстрый ответ опухоли, учитывая высокую частоту объективного ответа (от 50 до 60% в первой линии), но тем не менее химиотерапия также должна использоваться для истинного висцерального криза [29].

## **2. Эндокринная терапия второй и последующих линий**

Если в первой линии не были использованы ингибиторы CDK4 / 6, целесообразно комбинировать их с гормонотерапией второй и последующих линий, так как данный класс препаратов продемонстрировал преимущество добавления к терапии во всех случаях.

Неизвестно, следует ли продолжать применение ингибитора CDK4 / 6 после прогрессирования заболевания, например, изменив гормонотерапию. В настоящее время продолжаются исследования, где пациенты с распространенным ЭР+ / HER2– раком молочной железы, заболевание которых прогрессировало на фоне терапии ингибитором CDK4 / 6 и ИА, получают палбоциклиб и фулвестрант [30] или рандомизированы для получения рибоциклиба и фулвестранта или только фулвестранта [31]. На сегодняшний день при прогрессировании люминального HER2– мРМЖ на гормонотерапии в монорежиме остается доказанной опцией комбинация mTOR-ингибитора эверолимуса в комбинации с экземестаном. И очередность комбинирования эндокринотерапии с ингибиторами m-TOR или CDK4 / 6 во второй и последующих линиях лечения на сегодняшний день неясна.

### **Предиктивные биомаркеры для ингибиторов CDK4 / 6**

Приблизительно 20% пациентов изначально не имеют эффекта от терапии ингибиторами CDK4 / 6, и у всех пациентов в конечном итоге развивается резистентность. Знания о биомаркерах первичной и приобретенной резистентности может дать возможность проведения целенаправленного отбора пациентов для лечения. Несмотря на обширные исследования, положительность рецептора эстрогена остается лучшим предиктивным биомаркером для ответа на ингибиторы CDK4 / 6. В исследовании PALOMA-1 / TRIO-18 были включены две когорты пациентов с ЭР+ / HER2– мРМЖ: контрольная группа и группа либо с амплификацией гена циклин-D1, потерей гена p16, либо с обоими биомаркерами. Наличие этих изменений не было связано с повышенной пользой от добавления палбоциклиба. Это

также было подтверждено в PALOMA-2, где уровни экспрессии (как высокой, так и низкой) генов в пути циклина D-CDK4 / 6-Rb не коррелировали с выгодой от применения палбоциклиба [32]. В PALOMA-3 мутации PIK3CA были обнаружены в циркулирующей ДНК, но не предсказывали пользу от палбоциклиба.

Мутации в гене ESR1, кодирующем рецептор эстрогена- $\alpha$ , обнаруживаются в 25–40% опухолей, которые становятся резистентными к терапии ИА [33, 34]. Но они также не предсказывали эффективность при применении палбоциклиба в PALOMA-3. В MONALEESA-2 польза от рибоциклиба сохранялась независимо от уровня экспрессии белка Rb, Ki-67, p16; уровня экспрессии РНК CDKN2A или CCND1 [35].

Несколько текущих исследований с использованием палбоциклиба и рибоциклиба были специально разработаны для изучения прогностических биомаркеров на основе генов и белков в целях лучшего понимания первичной и приобретенной резистентности. Надеемся, что результаты этих исследований помогут выделить группу больных, которые получают наибольшую выгоду от добавления ингибиторов CDK4 / 6 к гормонотерапии.

## **Заключение**

Ингибиторы CDK4 / 6 меняют подход к лечению пациентов с ЭР+ / HER2– мРМЖ. Они продемонстрировали значительное увеличение показателей выживаемости при использовании их как в первой линии лечения, так и в последующих. Все три ингибитора CDK4 / 6, по-видимому, имеют эквивалентную эффективность, а их несколько разные профили токсичности могут помочь индивидуализировать подход к выбору препарата у конкретных пациентов.

Как выбрать среди этих препаратов, как их сочетать с другими методами лечения, следует ли продолжать применение ингибиторов CDK4 / 6 после прогрессирования заболевания — это в настоящее время наиболее актуальные вопросы. Возможность использования биомаркеров для прогнозирования ответа и потенциальная активность этой группы препаратов не только среди ЭР+ / HER2– метастатического рака молочной железы, но и при других злокачественных новообразованиях являются областями активного исследования.

На сегодняшний день не известно, имеет ли смысл добавлять в неадекватное и адекватное лечение раннего рака молочной железы CDK4 / 6-ингибиторы, а также есть ли выгода в их применении при люминальном подтипе рака молочной железы с гиперэкспрессией HER2+. В этом направлении ведутся клинические исследования.

Актуальным направлением является и применение ингибиторов CDK4 / 6 с другими классами препаратов помимо антиэстрогенов и ингибиторов ароматазы. Доклинические данные свидетельствуют о синергичном эффекте ингибирования CDK4 / 6 и пути PI3K / AKT / mTOR. Например, в исследовании TRINITY-1 комбинируется ингибитор CDK4 / 6 с эверолимусом и экземестаном, публикация данных планируется в 2020 году. Ингибиторы CDK4 / 6 также комбинируются в нескольких клинических

исследованиях с иммунотерапией (анти-PD-1 и анти-PDL-1 препаратами), учитывая данные о том, что ингибиторы циклинзависимых киназ могут повысить антигенную презентацию опухоли [36].

Несомненно, открытие генетических и молекулярных механизмов регуляции клеточного цикла и впоследствии этого появление CDK4 / 6-ингибиторов стало прорывом в лечении ЭР+ / HER2- мРМЖ и изменило парадигму гормонотерапии у данной группы пациенток.

#### Список литературы

1. А.Д. Капрон, В.В. Старшинский, Г.В. Петрова. Злокачественные новообразования в России в 2016 (заболеваемость и смертность) // Москва, 2018.
2. Curigliano G., Burstein H., Winer E. et al. De-escalating end escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017 // *Ann Oncol.* 2017; 28 (8): 1700–12. DOI: 10.1093/annonc/mdx308.
3. Lombart-Cussac A., Pivot X.B., Biganzoli L. et al. A prognostic factor index for overall survival in patients receiving first-line chemotherapy for HER2-negative advanced breast cancer: an analysis of the ATHENA trial. // *Breast* 2014; 23 (5): 656–62. DOI: 10.1016/j.breast.2014.06.017.
4. Е.Н. Имянитов, Т.Ю. Семглазова. Ингибитор циклин-зависимых киназ. Палбоциклиб — новый препарат для лечения метастатического рака молочной железы // *Опухоли женской репродуктивной системы.* — 2017. — № 4. Том 13. — С. 34–43.
5. José Baselga, M.D., Ph.D., Mario Campone, M.D., Ph.D., Martine Piccart et al. Everolimus in Postmenopausal Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer // *The New England Journal of Medicine.* — 2012. — p. 520–529.
6. Е. Лозовская. Нобелевские премии 2001 года. Клеточный цикл: универсальный механизм для дрожжей и человека // *Наука и жизнь.* — 2002. — № 2. — С. 12–139.
7. Susan Combs Scott, Sarah S. Lee, Jame Abraham. Mechanisms of therapeutic CDK4 / 6 inhibition in breast cancer // *Simenars of oncology.* — 2017. — Volume 44, Issue 6 p. 377–432.
8. Finn RS, Crown JP, Lang I, et al. The cyclin-dependent kinase 4 / 6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study // *Lancet Oncol.* 2015; 16: 25–35.
9. Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer // *N Engl J Med.* 2016; 375: 1925–36.
10. Turner NC, Ro J, Andre F, et al. Palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer // *N Engl J Med.* 2015; 373: 209–19.
11. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial // *Lancet Oncol.* 2016; 17: 425–39.
12. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer // *N Engl J Med.* 2016; 375: 1738–48.
13. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase 3 trial of first-line ribociclib + letrozole in hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative (HER2-), advanced breast cancer (ABC) // *J Clin Oncol.* 2017; 35 (15 suppl): 1038.
14. Dennis J. Slamon, Patrick Neven. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3 // *JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY* June 3, 2018.
15. Sara A. Hurvitz et al. Ribociclib (RIB) + tamoxifen (TAM) or a non-steroidal aromatase inhibitor (NSAI) in premenopausal women with hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC) who received prior chemotherapy (CT): MONALEESA-7 subgroup analysis // *J Clin Oncol.* 36, no. 15 suppl (May 2018) 1047–1047.
16. Matthew P. Goetz et al. MONARCH 3: Abemaciclib as initial therapy for patients with HR+, HER2- advanced breast cancer — Results from the preplanned final PFS analysis // *J Clin Oncol.* DOI: 10.1158/1538-7445.AM2018-CT040. Published July 2018.
17. Sledge GW, Jr., Toi M, Neven P, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2- advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy // *J Clin Oncol.* 2017; 35: 2875–84.
18. Dickler MN, Tolane SM, Rugo HS, et al. MONARCH 1, a phase II study of abemaciclib, a CDK4 and CDK6 inhibitor, as a single agent, in patients with refractory HR (+)/HER2 (-) metastatic breast cancer // *Clin Cancer Res.* 2017; 23: 5218–24.
19. Park IH, Ro J, Lee KS, et al. Phase II parallel group study showing comparable efficacy between premenopausal metastatic breast cancer patients treated with letrozole plus goserelin and postmenopausal patients treated with letrozole alone as first-line hormone therapy // *J Clin Oncol.* 2010; 28: 2705–11.
20. Loibl S, Turner NC, Ro J, et al. Palbociclib combined with fulvestrant in premenopausal women with advanced breast cancer and prior progression on endocrine therapy: PALOMA-3 results // *Oncologist.* 2017; 22: 1028–38.
21. Tripathy D, Sohn J, Im SA, et al. First-line ribociclib против placebo with goserelin and tamoxifen or a non-steroidal aromatase inhibitor in premenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: results from the randomized phase III MONALEESA-7 trial. Presented at the San Antonio Breast Cancer Symposium; San Antonio, TX; Dec 5–9, 2017. Abstr GS2–05.
22. Barroso-Sousa R, Shapiro GI, Tolane SM. Clinical development of the CDK4 / 6 inhibitors ribociclib and abemaciclib in breast cancer // *Breast Care (Basel).* 2016; 11: 167–73.
23. Finn R.S., Martin M., Rugo H.S. et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer // *NEJM* 2016; (375): 1925–36.
24. Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A. et al. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer // *N Engl J Med* 2016; 375 (16): 1738–48. PMID: 27717303. DOI: 10.1056/NEJMoa1609709.
25. Goetz M.P., Toi M., Campone M. et al. MONARCH-3: abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer // *J Clin Oncol* 2017; 35 (32): 3638–46. PMID: 28968163. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.6155.
26. Cristofanilli M., Turner N.C., Bondarenko I. et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial // *Lancet Oncol* 2016; 17 (4): 425–39. PMID: 26947331. DOI: 10.1016/S1470-2045 (15)00613-0.
27. Dennis J. Slamon, Patrick Neven, Stephen Chia et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3 // *J Clin Oncol* 2018; 36 (24) 2465–2472. DOI: 10.1200/JCO.2018.78.9909.
28. Sledge G.W., Toi M., Neven P. et al. MONARCH-2: abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2- advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy // *J Clin Oncol* 2017; (25): 2874–84. DOI: 10.1200/JCO.2017.73.7585.
29. Wilcken N, Hornbuckle J, Ghersi D. Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer // *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; CD002747.
30. Palbociclib With Fulvestrant for Metastatic Breast Cancer After Treatment With Palbociclib and an Aromatase Inhibitor // *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02738866.*
31. Study of Efficacy of Ribociclib After Progression on CDK4 / 6 Inhibition in Patients With HR+ HER2- Advanced Breast Cancer (MAINTAIN) // *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02632045.*
32. Finn RS, Lui Y, Martin M, et al. Comprehensive gene expression biomarker analysis of CDK 4 / 6 and endocrine pathways from the PALOMA-2 study // *San Antonio Breast Cancer Symposium* 2017; San Antonio, TX; Dec 5–9, 2017. P2–09–10.
33. Fribbens C, O'Leary B, Kilburn L, et al. Plasma ESR1 mutations and the treatment of estrogen receptor-positive advanced breast cancer // *J Clin Oncol.* 2016; 34: 2961–8.
34. Chandraratna S, Chen D, He W, et al. Prevalence of ESR1 mutations in cell-free DNA and outcomes in metastatic breast cancer: a secondary analysis of the BOLERO-2 clinical trial // *JAMA Oncol.* 2016; 2: 1310–5.
35. Andre F, Stemmer SM, Campone M, et al. Ribociclib + letrozole for first-line treatment of hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC): efficacy by baseline tumor markers // *Cancer Res.* 2017; 77 (13 suppl): abstr CT045.
36. Pembrolizumab, Letrozole, and Palbociclib in Treating Postmenopausal Patients With Newly Diagnosed Metastatic Stage IV Estrogen Receptor Positive Breast Cancer // *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02778685.*

Для цитирования. Вахитова А.А., Орлова Р.В. Ингибиторы циклинзависимых киназ — новый класс препаратов в онкологии. Достижения и перспективы развития при лечении ЭР+ / HER2- рака молочной железы // *Медицинский алфавит. Серия «Диагностика и онкотерапия».* — 2019. — Т. 1. — 10 (385). — С. 6–14.



# Эффективность бевацизумаба в лечении радионекроза головного мозга

**О. В. Абсальямова**, к.м.н., зав. дневным стационаром, с.н.с.<sup>1</sup>

**Г. Л. Кобяков**, д.м.н., в.н.с., врач 7-го нейрохирургического отделения (глиальные опухоли)<sup>1</sup>

**С. Л. Гуторов**, д.м.н., в.н.с. отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей<sup>2</sup>

**Е. Р. Ветлова**, к.м.н., с.н.с., врач отделения радиотерапии и радиохимирургии<sup>1</sup>

**С. В. Золотова**, к.м.н., с.н.с., врач отделения радиотерапии и радиохимирургии<sup>1</sup>

**Н. В. Арутюнов**, к.м.н., врач-рентгенолог<sup>4</sup>

**М. В. Иноземцева**, врач дневного стационара<sup>1</sup>

**Н. Г. Кобяков**, студент IV курса, факультет фундаментальной медицины<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н. Н. Бурденко» Минздрава России, г. Москва

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», г. Москва

<sup>4</sup>ООО «Рэмси Диагностика Рус», г. Санкт-Петербург

## Bevacizumab efficacy in treatment of brain radiation necrosis

O. V. Absalyamova, G. L. Kobiakov, S. L. Gutorov, E. R. Vetlova, S. V. Zolotova, N. V. Arutyunov, M. V. Inozemtseva, N. G. Kobiakov  
National Medical Research Centre for Neurosurgery n.a. N. N. Burdenko, Moscow; National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin, Moscow; Moscow State University n.a. M. V. Lomonosov, Moscow; Ramsay Diagnostics Rus, St. Petersburg; Russia

### Резюме

Лучевая терапия (ЛТ) играет важную роль в лечении первичных и вторичных опухолевых поражений ЦНС, а также некоторых неопухолевых заболеваний (артериовенозные мальформации, невралгия тройничного нерва). Лучевой некроз (ЛН) является частым осложнением ЛТ. До недавнего времени основным методом лечения ЛН являлась терапия кортикостероидными препаратами. Механизм формирования ЛН четко не определен, однако достоверно показано, что сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) имеет существенное значение в его развитии. Ряд исследований показали эффективность бевацизумаба как анти-VEGF-агента в лечении ЛН. В обзоре рассматриваются вопросы патогенеза, диагностики и терапии ЛН.

Ключевые слова: метастатические и первичные опухоли головного мозга, лучевая терапия, бевацизумаб.

### Summary

Radiation therapy (RT) plays an important role in treatment of primary and metastatic CNS tumors and some non-neoplastic conditions (arteriovenous malformations, trigeminal neuralgia). Radiation necrosis (RN) is a common adverse effect of RT. Until recently steroid therapy was used as a main treatment regimen for RN. Mechanisms of RN development are not clear; however, it was shown that vascular endothelial growth factor (VEGF) plays a critical role in its formation. A number of surveys showed efficacy of bevacizumab as an anti-VEGF agent in treatment of RN. Radiation necrosis pathogenesis, diagnostics and treatment are summarized in this review.

Key words: metastatic and primary brain tumors, radiation therapy, bevacizumab.

## Введение

Успехи современной комплексной терапии первичных и метастатических опухолей центральной нервной системы значимо увеличили выживаемость больных, что в свою очередь привело к возрастанию частоты выявления осложнений проведенного лечения. Стереотаксическая лучевая терапия является одним из основных методов лечебного воздействия при опухолевом поражении головного мозга, а также ряда неопухолевых заболеваний ЦНС (например, артериовенозные мальформации, невралгия тройничного нерва). Известные риски повреждения ткани головного моз-

га, как следствия лучевой терапии, и увеличение продолжительности жизни больных в целом актуализируют проблему диагностики, лечения и в идеале предотвращения отсроченных осложнений облучения.

Современные методики лучевой терапии (ЛТ) позволяют подводить большие дозы ионизирующей радиации на область опухоли, достигая хорошего уровня контроля ее роста. Однако применение высоких доз облучения в ряде случаев осложняется развитием лучевого некроза (ЛН) в зоне воздействия. ЛН наблюдается как при лучевой терапии первичных или метастатических опухолей мозга,

так и при облучении внемозговых опухолей (придаточных пазух, глазницы, основания черепа).

В данном обзоре рассматриваются вопросы патогенеза, диагностики и лечения ЛН.

## Что такое лучевой некроз?

В зависимости от сроков возникновения различают острые, ранние отсроченные и поздние реакции мозга на облучение [7]. Острые и отсроченные обычно имеют транзиторный характер и чаще всего разрешаются спонтанно или на фоне терапии кортикостероидными препаратами. При МРТ они проявляются в виде

гиперинтенсивного сигнала на Т2ВИ, согласующегося с вазогенным отеком и демиелинизацией.

Позднее лучевое повреждение, наиболее частой формой которого является ЛН, развивается спустя несколько месяцев и даже лет после ЛТ и может иметь прогрессирующее течение и необратимый характер.

Судя по представленным в научной литературе данным, ЛН развивается в сроки от 3 месяцев до 19 лет после облучения, но наиболее часто реализуется в период от 6 месяцев до 2 лет после ЛТ [7] и зависит от дозовых режимов ЛТ. Средние сроки возникновения ЛН после стереотаксической радиохирургии значительно меньше, чем после стандартной ЛТ (они составляют 5 и 15 месяцев, по данным МРТ, 6 и 23 месяца соответственно, по клинической манифестации) [28].

**Данные о частоте развития ЛН** у больных, получавших лучевую терапию по поводу опухолей мозга, разноречивы из-за разнообразия сроков проведения лучевой терапии, разовых и суммарных доз, объемов облучения, ее сочетания с другими методами лечения. Наименьшая встречаемость (3–24% случаев) отмечена при стандартной фракционированной терапии (60 Гр), а наибольшая — при применении стереотаксической радиохирургии [1, 28].

По данным Loganadane с соавт., клинические проявления ЛН выявляются примерно у 10% больных немелкоклеточным раком легкого, подвергнутых различным методам ЛТ [29]. В свою очередь, частота бессимптомного, но радиологически подтвержденного ЛН выше, составляя 25–30%, по данным отдельных авторов [30, 31]. При этом частота выявления ЛН в популяции длительно живущих больных (с метастазами в ГМ различных солидных опухолей) с течением времени после стереотаксической радиохирургии увеличивается, в частности 5,2% в первые 6 месяцев, 17,2% — 12 месяцев, 34,0% — 24 месяца [31].

Основными факторами развития ЛН являются суммарная доза облучения, его объем и режим фракциони-

рования. Применение одновременно с ЛТ химиотерапии увеличивает частоту развития ЛН. Риски развития РН возрастают при использовании повторных курсов ЛТ, когда в тканях уже имеются изменения после предшествующего облучения.

#### **Патогенез ЛН головного мозга**

Механизмы развития ЛН до сих пор четко не определены. Существует теория, что свободные радикалы, высвобождающиеся под воздействием ионизирующего облучения, активируют большое число клеточных каскадов и транскрипционных факторов (ТФ). В экспериментальных работах было показано, что активация ТФ является ключевым фактором инициации нейровоспаления и во многом определяет радиочувствительность клетки. Помимо этого, активированные ТФ транслицируются в ядро, взаимодействуют с промоторными регионами ДНК, усиливая экспрессию генов-регуляторов клеточного цикла (циклин D1), ангиогенеза (в т. ч. VEGF), фактора роста фибробластов, тромбоцитарного фактора роста, перестройки внеклеточного матрикса и инвазии (MMPs), а также разнообразные регуляторы нейровоспалительного ответа (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8, COX2, CXCR4 и др.) [6].

Одним из наиболее изученных механизмов формирования ЛН является гиперпродукция фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). Он играет важную роль в ангиогенезе и регуляции проницаемости сосудистой стенки. Повышение уровня VEGF ведет к образованию незрелых извитых сосудов с неполноценной стенкой, что обуславливает повышенную их проницаемость, в том числе и для макромолекул, то есть происходит нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера. Впоследствии на фоне этих изменений происходят гиалинизация сосудистой стенки, формирование телеангиоэктзий и, как следствие, образование тромбов, приводящих к микроинфартам, ишемии и последующему некрозу тканей.

Помимо дисфункции эндотелия, в развитии ЛН играет роль повреждение нейроглии и белого вещества.

Наиболее чувствительными к воздействию ионизирующей радиации являются олигодендроциты и их клетки-предшественники. Апоптоз зрелых олигодендроцитов, в норме вырабатывающих миелин, влечет за собой диффузную демиелинизацию.

Sawaya и соавт. [27], исследуя препараты некротизированной мозговой ткани при ЛН, обнаружили отсутствие тканевого активатора плазминогена и избыток урокиназы. Оба этих энзима входят в состав фибринолитической системы и оказывают воздействие на кровеносные сосуды и ткань мозга. Изменение их соотношения может способствовать развитию цитотоксического отека и некроза клеток.

Существует теория, согласно которой в ответ на массивное повреждение и разрушение клеток под воздействием радиации запускаются аутоиммунные реакции [16].

Применение цитостатиков, в частности алкилирующих агентов, усиливает радиочувствительность клетки за счет синергичного повреждающего воздействия на молекулу ДНК. Обметилгуанин-ДНК-метилтрансфераза (МГМТ) является ферментом, ответственным за репарацию ДНК. В случаях, когда ген МГМТ метилирован и в клетке наблюдается недостаток этого фермента, эффективность лучевой и химиотерапии возрастает, одновременно возрастает и вероятность ЛН [32, 33].

#### **Вопросы диагностики ЛН**

Диагностика ЛН сложна в связи с необходимостью дифференцировки с продолженным ростом новообразований (НР), поскольку их клинические и рентгенологические проявления сходны.

Клинические проявления ЛН выражаются в появлении или нарастании как очаговой, так и общемозговой неврологической симптоматики.

Рутинная магнитно-резонансная томография (МРТ) позволяет лишь заподозрить ЛН. Для дифференциальной диагностики ЛН применяют различные методики: ДВИ, МР-спектроскопию, МР-перфузию, позитронно-эмиссионную томографию

(ПЭТ). Помимо этого, в ряде клиник применяют стереотаксическую биопсию.

*Диффузионно-взвешенное изображение (ДВИ).* Диффузия — это непрерывное хаотичное движение молекул в жидкой среде. Измеряемый коэффициент диффузии (ИКД) описывает диффузию молекул воды в присутствии факторов, которые ее ограничивают. В теории более высокой плотности клеток опухоли, наблюдаемой при ПР, должны соответствовать более низкие величины ИКД по сравнению с ЛН, что и было подтверждено несколькими исследованиями [19, 20, 21, 22, 23].

*Перфузионные методы исследования.* Перфузия рассматривает и количественно оценивает движение крови, питающей каждый элемент объема ткани, и используется для получения информации о церебральной гемодинамике и локальной сосудистой физиологии. Измерение перфузии возможно как при КТ, так и МРТ. Для дифференциального диагноза ЛН, характеризующегося (согласно его патогенетическим механизмам) снижением кровотока и продолженного роста опухоли (где характерен повышенный ангиогенез с развитием плотной сосудистой сети), измеряют региональный объем кровенаполнения (cerebral blood volume, rCBV). Последний определяется как общий объем крови, проходящий через данный регион мозга. Sugahara и соавт. на основании проспективного наблюдения 20 больных после ЛТ [24] пришли к выводу, что нормализованное на контралатеральный участок мозга значение rCBV больше 2,6 и меньше 0,6 всегда указывает на наличие ПР или ЛН соответственно. При сопоставлении результатов МР-перфузии с гистологическими данными в исследовании Ну и соавт. [25] пороговая величина нормализованного rCBV, равная 0,71, дискриминировала ПР и ЛН с чувствительностью 91,7% и специфичностью 100%.

*МР-спектроскопия (МРС).* Протонная МРС позволяет неинвазивно получить информацию о химическом составе ткани и дает дополнительные характеристики очага поражения на основе анализа кон-

центрации клеточных метаболитов. В МР-спектре определяют пики следующих основных метаболитов (макромолекул): N-ацетиласпартата (NAA); холина (Cho) и креатина (Cr). Характерными для ЛН являются патологические пики молочной кислоты (Lac) и липидного комплекса (Li). Как правило, для количественной оценки используются соотношения основных метаболитов: Cho/NAA, NAA/Cr, Cho/Cr, Lac/Cho. Rock и соавт. [26] сравнили результаты протонной МРС с патогистологическими находками. Пороговое отношение Cho/Cr было меньше 1,79 во всех гистологически подтвержденных участках ЛН.

*Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ).* Метод основан на различиях в скорости метаболических процессов в опухолевой ткани (где они повышены) и в зоне лучевого поражения мозга, где уровень метаболизма снижен. Наиболее оптимальным радиофармпрепаратом (РФП) для применения в нейроонкологии является [<sup>11</sup>C] метионин. Для оценки характера поражения рассчитывается индекс накопления (ИН), представляющий собой соотношение уровня захвата РФП в зоне интереса и в неизмененных участках мозга. По данным Ж. И. Савинцевой и соавт. [7], ИН, равный 1,45, обеспечил наилучшие диагностические показатели метода для разграничения продолженного роста опухоли и лучевого поражения. Достоверные различия в интенсивности фиксации [<sup>11</sup>C] метионина между ПР и ЛН отмечены для больных как с метастатическим поражением, так и с глиальными опухолями. Помимо <sup>11</sup>C метионина, может быть использован 3'-дезоксигуанидин-3'-[<sup>18</sup>F] фтортимидин, O-(2'-[<sup>18</sup>F]фторэтил)-L-тирозин и 6-[<sup>18</sup>F]-фтор-L-ДОФА.

### Лечение ЛН

Лечение ЛН обычно симптоматическое и включает в себя кортикостероидные препараты для уменьшения степени выраженности отека и воспалительных изменений [10]. При этом стероиды не контролируют развитие РН, могущего послужить причиной смерти [34]. Терапия

антикоагулянтами [9], высокими дозами витамина Е и гипербарическая оксигенотерапия [11] с целью восстановления микроциркуляторного русла снижают выраженность симптомов, но их эффективность считается неустановленной. Ряд авторов сообщают о хорошем эффекте хирургического лечения, уточняя, однако, что оно возможно лишь у ограниченного числа больных в связи с высоким риском повреждения функционально значимых зон головного мозга.

Перспективным представляется блокирование на ранних этапах фактора роста сосудистого эндотелия (мишень анти-VEGF-агентов), потенциально снижающих выраженность, и, возможно, вероятность развития радионекроза за счет изменения архитектоники сосудов.

Роли VEGF в развитии и блокаде VEGF в лечении ЛН посвящен ряд исследований *in vitro*. Установлено, что наибольший уровень экспрессии VEGF определяется в зонах гипоксии и некроза [35, 36].

В 2014 году Jiang с соавт. [3] была разработана модель лучевого повреждения мозга, воспроизводящая морфологические особенности у больных ЛН. Мыши были облучены в объеме одного полушария мозга в разовой дозе 50 и 60 Гр. Были выявлены классические признаки ЛН: нейрональный некроз, интерстициальный отек, кровоизлияние, сосудистые телеангиоэктазии, лейкоцитарная инфильтрация и фибриноидный некроз. В период от 4 до 13 недель после облучения в экспериментальной группе вводили бевацизумаб (БЕВ). Рентгенологическое и морфологическое исследования в группе получавших БЕВ продемонстрировали статистически значимое уменьшение проявления ЛН в сравнении с контролем. Преимуществами данной модели авторы считают ее независимость от изменений, связанных с рецидивом опухоли.

В продолжение этой работы Carlos J. Perez-Torres с соавт. (2015) изучили динамику экспрессии VEGF на 1-й, 2-й, 4-й, 8-й и 13-й неделях после облучения мышей по аналогичной методике. Повышенная продук-

ция VEGF была обнаружена уже через 4 недели после облучения, и уровни VEGF увеличивались со временем. Авторы показали, что его повышение и изменение проницаемости сосудов, определяемое по МРТ как нарастающие отеки, развиваются одновременно (ранее предполагалось, что что активация VEGF значительно предшествует изменениям на МРТ). В этой связи профилактическое применение анти-VEGF-терапии авторы считают целесообразным [13].

Предполагается, что VEGF является секретруемым фактором, а связывание антителом должно блокировать его действие, но без прямого влияния на его продукцию или секрецию. В цитируемой работе [13] было продемонстрировано сохранение экспрессии VEGF после анти-VEGF-терапии. Исходя из этого, риски возобновления проявлений ЛН после завершения терапии анти-VEGF сохраняются. Действительно, у ряда больных в исследовании Levin с соавт. [5] было отмечено возобновление проявлений ЛН после прекращения терапии БЕВ. При этом, что важно для клинической практики, повторное применение БЕВ было эффективно.

Редукция активности HIF-1 $\alpha$ , непосредственного активатора экспрессии VEGF, является возможным подходом к снижению его экспрессии. С другой стороны, VEGF представляет собой гомодимерный гликопротеин, который действует через специфические для эндотелия рецепторные тирозинкиназы (например, VEGFR2). Таким образом, блокирование этих рецепторов также потенциально способствует снижению частоты рецидивов ЛН, несмотря на продолжающуюся активацию экспрессии VEGF.

По данным лучевой и морфологической диагностики Duan С. с соавт. (2017) [12] в эксперименте на мышцах описали динамику развития ЛН, начиная от момента облучения (гамма-нож) и заканчивая состоянием после его лечения БЕВ. К коре левого полушария 24 мышам была подведена однократная доза 50 Гр (изодоза 50%). На 8-й неделе после облучения мышцей случайным образом разделили

на две группы: 1) анти-VEGF-группу, получавшую В 20–4.1.1 (мышинное антитело, которое распознает VEGF); 2) группу контроля изотипа, получавшую GP120: 9239 (антитело того же изотипа, которое нацелено на кислый белок ВИЧ).

Объем поражения, определяемый на постконтрастных T1-взвешенных изображениях, уменьшился после лечения антиVEGF с  $51,3 \pm 19,0$  до  $24,6 \pm 14,8$  мм<sup>3</sup> ( $p < 0,001$ ), в то время как объем поражения в контрольной группе, увеличился с  $55,4 \pm 27,0$  до  $101,9 \pm 42,9$  мм<sup>3</sup> ( $p < 0,001$ ). Аналогичным образом объемы повреждения, определяемые на T2, снизились после лечения анти-VEGF с  $45,9 \pm 15,5$  до  $21,7 \pm 13,5$  мм<sup>3</sup> ( $p < 0,001$ ), а в контрольной группе увеличились с  $40,5 \pm 15,8$  до  $84,9 \pm 28,4$  мм<sup>3</sup> ( $p < 0,001$ ). Диффузионно-взвешенные МР-изображения были получены на 8-й и 12-й неделях от облучения. По сравнению с контралатеральной, на стороне лучевого поражения был аномально высокий коэффициент диффузии. В группе получавших анти-VEGF средние значения ADC по всему очагу поражения снизились с  $0,95 \pm 0,07$  до  $0,73 \pm 0,04$  мкм<sup>2</sup>/мс ( $p < 0,001$ ), тогда как средние значения ADC для контрольной группы остались неизменными.

При гистологическом исследовании изменения, характерные для ЛН (телеангиэктазии, гиалинизация, фибриноидный некроз сосудов, кровоизлияния), были не только в контроле, но и в существенно меньшем объеме в группе получавших антиVEGF. В более чем половине образцов после антиVEGF также были выявлены очаги кальцификации.

Уровни VEGF и HIF-1 $\alpha$  были закономерно повышены в контрольной группе. В свою очередь, в группе получивших антиVEGF, несмотря на меньшее количество ЛН-ассоциированных морфологических изменений, уровни как VEGF, так и HIF-1 $\alpha$  также были повышены.

Таким образом, на мышинной модели ЛН было установлено, что анти-VEGF-антитело уменьшает объем поражения РН на постконтрастных T1W и T2W. Результаты МР-диффузии показали, что аномально высокие значе-

ния коэффициента диффузии, характерные для ЛН, в процессе лечения антиVEGF снижаются до типичных для нормальной ткани мозга значений. Однако ЛН не был полностью разрешен, судя по наличию кальцификации и активации VEGF и HIF-1 $\alpha$ . Более эффективной, возможно, будет блокада вышележащих (например, HIF-1 $\alpha$ ), или нижележащих (например, VEGFR2) сигнальных путей [12].

Следует отметить, что описанные модели ЛН хоть и имеют его патогномоничные рентгенологические и морфологические признаки, но, по сути, отличаются от такового в клинике. У больных ЛН индуцируется меньшими дозами радиации и формируется месяцами и даже годами, а не неделями. В работе Jiang [3] лечение антиVEGF было начато при первоначальном рентгенологическом проявлении ЛН на 4-й неделе после облучения. В эти сроки животные экспериментальной группы (антиVEGF) практически не имели видимых повреждений ткани при гистологическом исследовании.

На наш взгляд, исследование Duan [12], где лечение антиVEGF назначалось при реализации зоны выраженного ЛН, в большей степени приближено к клинической практике. Показано, что в случае начала лечения после формирования выраженного ЛН типичные гистологические признаки и большие области очаговых минеральных отложений выявлялись и после (относительно успешного) лечения антиVEGF [12]. Эти результаты диктуют необходимость изучения возможностей профилактики развития ЛН.

Разрешенный к клинической практике (но не для лечения радионекроза) бевацизумаб (БЕВ), гуманизированное моноклональное антитело к VEGF, регулирует проницаемость микрососудов, тем самым снижая отек и выраженность очаговой и общемозговой симптоматики. Опыт его применения при ЛН невелик, относительно крупные клинические исследования отсутствуют.

Было хорошо продемонстрировано значимое влияние на регрессию неврологических симптомов и позитивную динамику проявлений ЛН

по данным визуализации. В частности, снижение выраженности нейрокогнитивных расстройств, клинико-рентгенологических признаков отека мозга и, как следствие, снижение дозы стероидов [2, 8, 37, 38, 39].

Интересные результаты получены Levin и соавт. (2011) [5] в двойном слепом рандомизированном исследовании эффективности БЕВ у 14 больных с гистологически подтвержденным ЛН. Пациенты получали два введения БЕВ 7,5 мг/кг либо плацебо каждые 3 недели, после чего выполнялся МРТ-контроль. Ответившим на лечение, выполнялись еще две инфузии с последующим наблюдением не менее 24 недель. При нарастании неврологической симптоматики выполнялась внеплановая МРТ, раскрывался код рандомизации, и назначался БЕВ. У 5 из 7 пациентов, рандомизированных в группу плацебо, отмечались ухудшение неврологической симптоматики и увеличение изменений на T1 и Flair +17 и +14% соответственно. В свою очередь, все 7 больных группы БЕВ отмечали улучшение неврологической симптоматики, уменьшение изменений на T1 и Flair –63 и –59% соответственно. Из 12 больных, получивших БЕВ изначально и при его более позднем назначении в группе плацебо, трое имели возобновление проявлений ЛН. Медиана времени до его повторного развития составила 10 месяцев. После возобновления введений БЕВ (1, 2 и 4 введения соответственно) у всех, по клинико-рентгенологическим данным, эффект был достигнут повторно. Результаты этого небольшого исследования, на наш взгляд, убедительно свидетельствуют о лечебной эффективности БЕВ при РН.

В 2017 году был представлен мета-анализ эффективности БЕВ при лечении РН у 125 больных как с первичными, так и метастатическими (61,5%) опухолями ГМ [1]. Клиническое улучшение в виде снижения выраженности симптомов было у 91,2% больных; у 3,2% эффект отсутствовал. По данным лучевой диагностики, у 97,6% больных было улучшение и только у 2,4% — прогрессирование. Серьезные осложне-

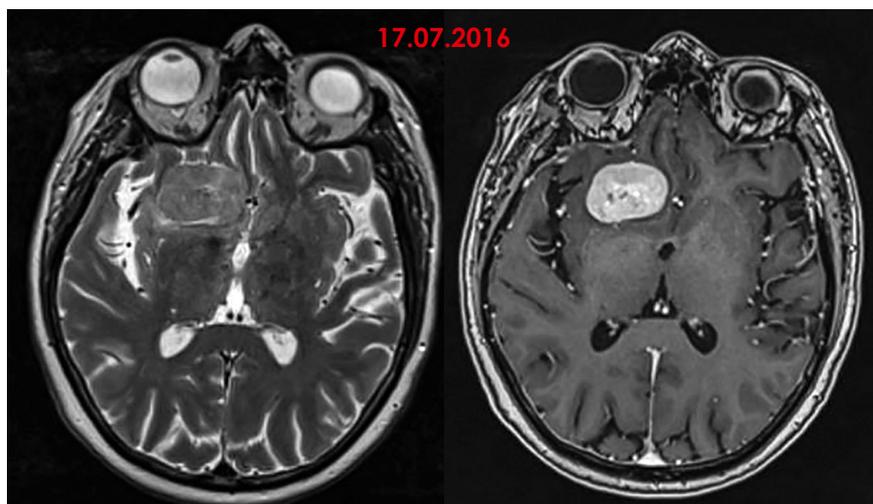


Рисунок 1 а.

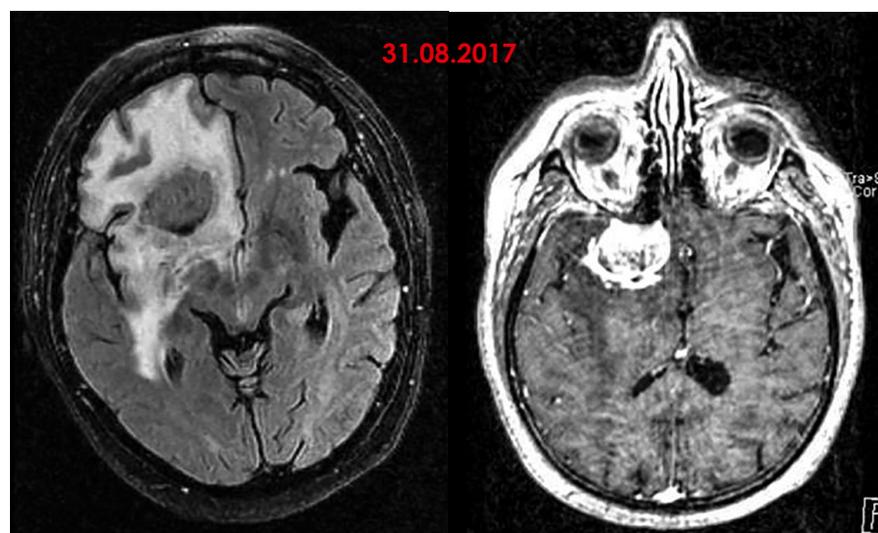


Рисунок 1 б.

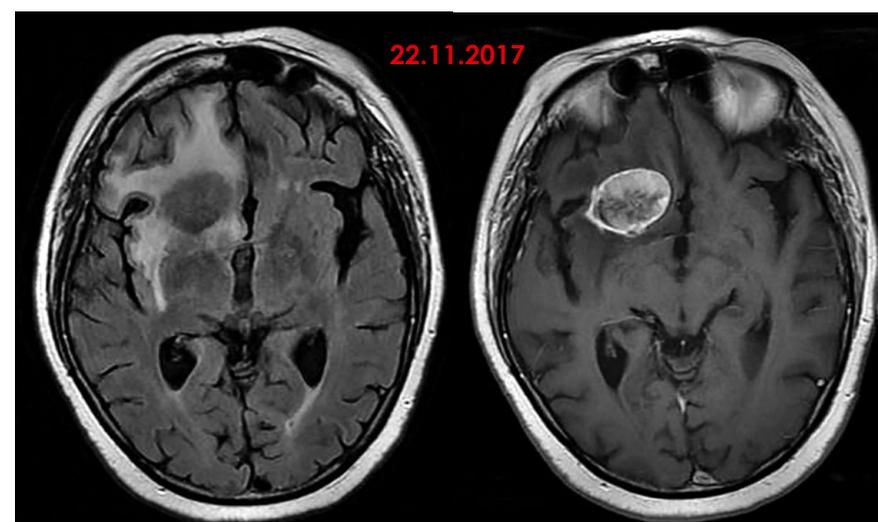


Рисунок 1 в.

Рисунок. 1 а. Пациентка К., МРТ головного мозга перед проведением стереотаксической лучевой терапии; 1 б — МРТ головного мозга через 13 месяцев после стереотаксической лучевой терапии: выраженный perifокальный отек, размеры опухоли без динамики; 1 в-регрессия проявлений ЛН после четырех введений препарата Авегра.

ния (III ст.) были у 2,4% больных. Авторы считают, что низкие (5 мг/кг) дозы БЕВ, с учетом эффективности, имеют преимущество над более высокими за счет снижения частоты осложнений.

Определенную ясность должны внести ожидаемые результаты текущего рандомизированного исследования II фазы (BeSt Trial; Alliance A221208; NCT02490878) о влиянии на симптомы РН включения БЕВ на фоне терапии кортикостероидами.

Таким образом, с учетом отсутствия альтернатив применение БЕВ является эффективным методом лечения ЛН. Оптимальный режим введений БЕВ не разработан, что определяет актуальность его исследования. С учетом известных механизмов развития ЛН представляет интерес клиническая эффективность альтернативных ангиогенных агентов, в частности афлиберцепта.

В доступной литературе отсутствуют данные о эффективности биоаналогов БЕВ, в частности Авегра™, в лечении проявлений РН, хотя случаи его применения на территории РФ имеются. С учетом существенного снижения затрат на лечение представляется перспективным его клиническое изучение.

Для восполнения пробела приводим собственное наблюдение. Больная К., 66 лет. В 2013 году болезнь манифестировала головной болью, головокружением, шумом в ушах, тошнотой, рвотой и шаткостью при ходьбе. По данным МРТ с контрастированием в области правого клиновидного отростка выявлена опухоль (менингиома) округлой формы с четкими контурами размером 28 × 28 мм, компремирующая медиабазальные отделы правой лобной доли, без перифокального отека (рис. 1 а). В июле 2016 введено стереотаксическое облучение опухоли, СОД 18 Гр за три фракции. С октября 2016 года выросли тошнота, рвота, головная боль. При МРТ были выявлены признаки лучевого повреждения (ЛН): выраженный перифокальный отек, сохраняющийся при нескольких последовательных МРТ-контролях по август 2017 года,

размеры опухоли оставались без динамики (рис. 1 б). Назначена терапия дексаметазоном, которую больная получала в течении года в дозе от 12 до 2 мг в сутки; при снижении дозы симптоматика возобновлялась. В связи с его недостаточной эффективностью в октябре 2017 года было принято решение о лечении бевацизумабом.

С октября 2017-го по ноябрь 2017 года проведены четыре введения биоаналога бевацизумаба — препарата Авегра в дозе 5 мг/кг каждые две недели. С середины октября 2017 года, уже после первого введения, было отмечено постепенное снижение выраженности тошноты и головной боли. После четвертого введения Авегры, в ноябре 2017, симптомы полностью регрессировали, что позволило отменить дексаметазон. По данным МРТ, в ноябре 2017 года (рис. 1 в) в сравнении с августом 2017-го (до начала введений Авегры, рис. 1 б) отмечено существенное уменьшение зоны перифокального отека при сохранении размеров ранее облученной опухоли. На наш взгляд, представленное наблюдение демонстрирует высокую эффективность биоаналога бевацизумаба при исходно выраженных клинико-рентгенологических признаках ЛН.

#### Список литературы

1. Delishaja D, Ursinoa S, Pasqualetta F, Cristauda A, Cosottinib V, Grazia Fabrinia M, Paiara F. Bevacizumab for the Treatment of Radiation-Induced Cerebral Necrosis: A Systematic Review of the Literature, *J Clin Med Res.* 2017; 9 (4): 273–280.
2. Gonzalez J, Kumar AJ, Conrad CA, Levin VA. Effect of bevacizumab on radiation necrosis of the brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007; 67 (2): 323–326.
3. Jiang X, Engelbach J, Yuan L, Cates J, Gao F, Drzymala R, Hallahan D, Rich K, Schmidt R, Ackerman J, Garbow J. Anti-VEGF antibodies mitigate the development of radiation necrosis in mouse brain. *Clin Cancer Res.* 2014 May 15; 20 (10): 2695–2702. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1941.
4. Корниенко В.Н. Диагностическая нейрорадиология: В 3 т. — 2е изд. / В.Н. Корниенко, И.Н. Пронин. — М., 2008. — Т. 3. — 454 с.
5. Levin V, Bidaut L, Hou P, Kumar A, Wefel J, Nebiyu Bekele B, Prabhu S, Loghin M, Gilbert M, Jackson E. Randomized double-blind placebo-controlled trial of bevacizumab therapy for radiation necrosis of the CNS. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 April 1; 79 (5): 1487–1495. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.12.061.
6. Пискунов А., Никитин К., Потапов А. Кле-

точно-молекулярные механизмы развития лучевого повреждения мозга: могут ли быть обнаружены периферические биомаркеры? *Вопросы нейрохирургии*, 1, 2015, doi: 10.17116/невро201579190–96.

7. Савинцева Ж., Скворцова Т., Бродская З. Современные методы нейровизуализации в дифференциальной диагностике лучевых поражений головного мозга у больных с церебральными опухолями. *Лучевая диагностика и терапия* № 1 (3) 2012; 15–23.
8. Torcuator R, Zuniga R, Mohan YS, Rock J, Doyle T, Anderson J, Gutierrez J, et al. Initial experience with bevacizumab treatment for biopsy confirmed cerebral radiation necrosis. *J Neurooncol.* 2009; 94 (1): 63–68.
9. Glantz MJ, Burger PC, Friedman AH, et al. Treatment of radiation-induced nervous system injury with heparin and warfarin. *Neurology.* 1994; 44: 2020–2020.
10. Shaw PJ, Bates D. Conservative treatment of delayed cerebral radiation necrosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1984; 47: 1338–1341.
11. Bui Q-C, Lieber M, Withers HR, et al. The efficacy of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of radiation-induced late side effects. *Int J Radiat Oncol.* 2004; 60: 871–878. doi: 10.1016/j.ijrobp.2004.04.019.
12. Duan C, Perez-Torres C, Yuan L, Engelbach J, Scott C, Beeman S, Tsien C, Rich K, Schmidt R, Ackerman J, Garbow J. Can anti-Vascular Endothelial Growth Factor Antibody Reverse Radiation Necrosis? A Preclinical Investigation. *J Neurooncol.* 2017 May; 133 (1): 9–16.
13. Perez-Torres C, Yuan L, Schmidt R, Rich K, Drzymala R, Hallahan D, Ackerman J, and Garbow J. Specificity of Vascular Endothelial Growth Factor Treatment for Radiation Necrosis. *Radiother Oncol.* 2015 Nov; 117 (2): 382–385.
14. Wang Y, Pan L, Sheng X, Mao Y, Yao Y, Wang E, Zhang N, et al. Reversal of cerebral radiation necrosis with bevacizumab treatment in 17 Chinese patients. *Eur J Med Res.* 2012; 17: 25.
15. Sadraei NH, Dahiya S, Chao ST, Murphy ES, Ossei-Boateng K, Xie H, Suh JH, et al. Treatment of cerebral radiation necrosis with bevacizumab: the Cleveland clinic experience. *Am J Clin Oncol.* 2015; 38 (3): 304–310.
16. Castel J. C. Imaging of irradiated brain tumors: value of magnetic resonance imaging / J. C. Castel, J. M. Caille // *J. Neuroradiol.* — 1989. — Vol. 16. — P. 81–132.
17. Yoshii Y. Pathological review of late cerebral radionecrosis. *Brain Tumor Pathol.* 2008. V. 25. No. 2. P. 51–58. doi: 10.1007/s10014-008-0233-9.
18. Mayhan W.G. Cellular mechanisms by which tumor necrosis factor-alpha produces disruption of the blood-brain barrier. *Brain Res.* 2002. V. 927. No. 2. P. 144–152.
19. Asao C. Diffusion weighted imaging of radiation induced brain injury for differentiation from tumor recurrence / C. Asao, Y. Korogi, M. Kitajima et al. // *Am. J. Neuroradiol.* — 2005. — Vol. 26. — P. 1455–1460.
20. Heir P. A. Diffusionweighted imaging in the follow up of treated high grade gliomas: tumor recurrence versus radiating injury / P. A. Heir, C. J. Eskay, J. F. Dunn, E. B. Hug // *Am. J. Neuroradiol.* — 2004. — Vol. 25. — P. 201–209.
21. Bioussé V. Diffusion weighted imaging in radiation necrosis / V. Bioussé, N. Newman, S. B. Hunter, P. A. Hudgins // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* — 2003. — Vol. 74. — P. 382–384. doi: 10.1136/jnnp.74.3.382.
22. Sundgren P. C. Differentiation of recurrent brain tumor versus radiation injury using diffusion tensor imaging in patients with new

- contrast enhancing lesions / P. C. Sundgren, X. Fan, P. Weybright et al. // *Magn. Reson. Imaging.*—2006.—Vol. 24 (9).—P. 1131–1142.
23. Xintao Hu M. S. Support Vector Machine Multiparametric MRI Identification of Pseudoprogression From Tumor Recurrence in Patients with Resected Glioblastoma / M. S. Hu Xintao, K. Kelvin Wong, Geoffrey S. Young et al. // *J. of magnetic resonance imaging.*—2011.—Vol. 33.—P. 296–305.
  24. Sugahara T. Posttherapeutic intraaxial brain tumor: the value of perfusion-sensitive contrast-enhanced MR imaging for differentiating tumor recurrence from nonneoplastic contrast enhancing / T. Sugahara, Y. Korogi, S. Tomiguchi et al. // *Am. J. Neuroradiol.*—2002.—Vol. 21.—P. 901–909.
  25. Hu L. S. Relative cerebral blood volume to differentiate high grade glioma recurrence from post treatment radiation effects: direct correlation between image guided tissue histopathology and localized dynamic susceptibility weighted contrast enhanced perfusion MR imaging measurements / L. S. Hu, L. C. Baxter, K. A. Smith et al. // *Am J. Neuroradiology.*—2009.—Vol. 30, N3.—P. 552–558.
  26. Rock J. P. Associations among magnetic resonance spectroscopy, apparent diffusion coefficients, and image guided histopathology with special attention to radiation necrosis / J. P. Rock, L. Scarpace, D. Hearshen et al. // *Neurosurgery.*—2004.—Vol. 54.—P. 1111–1119.
  27. Sawaya R. The fibrinolytic enzymes in the biology of brain tumors / R. Sawaya // Sawaya M. D., ed. *Fibrinolysis and the central nerv system.*—Philadelphia, Pa: Hamley and Belfus, 1990.—P. 106–126.
  28. Никитин К. В. Локальные лучевые повреждения головного мозга после лучевой терапии и радиохирургии интракраниальных объемных образований. Дисс. канд. мед. наук. Москва, 2010.
  29. Loganadane G, Dhermain F, Louvel G, Kauv P, Deutsch E, Le Pécoux C and Levy A Brain Radiation Necrosis: Current Management With a Focus on Non-small Cell Lung Cancer Patients. *Front. Oncol.* 8: 336. (2018) doi: 10.3389/fonc.2018.00336.
  30. Minniti G, Clarke E, Lanzetta G, Osti MF, Trasimeni G, Bozzao A, et al. Stereotactic radiosurgery for brain metastases: analysis of outcome and risk of brain radionecrosis. *Radiat Oncol.* (2011) 6: 48. doi: 10.1186/1748-717X-6-48.
  31. Kohutek ZA, Yamada Y, Chan TA, Brennan CW, Tabar V, Gutin PH, et al. Long-term risk of radionecrosis and imaging changes after stereotactic radiosurgery for brain metastases. *J Neurooncol.* (2015) 125: 149–156. doi: 10.1007/s11060-015-1881-3.
  32. Brandes A. A., Franceschi E., Tosoni A., et al. MGMT promoter methylation status can predict the incidence and outcome of pseudo-progression after concomitant radiochemotherapy in newly diagnosed glioblastoma patients. *J Clin Oncol.* 2008. V. 26. No. 13. P. 2192–2197. doi: 10.1200/JCO.2007.14.8163.
  33. Kim J. M., Miller J. A., Kotecha R., et al. The risk of radiation necrosis following stereotactic radiosurgery with concurrent systemic therapies. *J Neurooncol.* 2017. V. 133. No. 2. P. 357–368. doi: 10.1007/s11060-017-2442-8.
  34. Cheung MC, Chan AS, Law SC, et al. Impact of radionecrosis on cognitive dysfunction in patients after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 2003; 97: 2019–26.
  35. Nonoguchi N, Miyatake S-I, Fukumoto M, Furuse M, Hiramatsu R, Kawabata S, et al. The distribution of vascular endothelial growth factor-producing cells in clinical radiation necrosis of the brain: pathological consideration of their potential roles. *J Neurooncol.* 2011; 105: 423–31.
  36. Kim JH, Chung YG, Kim CY, Kim HK, Lee HK. Upregulation of VEGF and FGF2 in normal rat brain after experimental intraoperative radiation therapy. *J Korean Med Sci.* 2004; 19 (6): 879–886.
  37. Boothe D, Young R, Yamada Y, Prager A, Chan T, Beal K. Bevacizumab as a treatment for radiation necrosis of brain metastases post stereotactic radiosurgery. *Neuro Oncol.* (2013) 15: 1257–63. doi: 10.1093/neuonc/nt0085.
  38. Remon J, Le Pécoux C, Caramella C, Dhermain F, Louvel G, Soria JC, et al. Brain radionecrosis treated with bevacizumab in a patient with resected squamous cell carcinoma of the lung. *J Thorac Oncol.* (2017) 12: e1–e3. doi: 10.1016/j.jtho.2016.08.124.
  39. Tye K, Engelhard HH, Slavin KV, Nicholas MK, Chmura SJ, Kwok Y, et al. An analysis of radiation necrosis of the central nervous system treated with bevacizumab. *J Neurooncol.* (2014) 117: 321–7. doi: 10.1007/s11060-014-1391-8.

**Для цитирования.** Абсаямова О. В., Кобяков Г. Л., Гуроров С. Л., Ветлова Е. Р., Золотова С. В., Арутюнов Н. В., Иноземцева М. В., Кобяков Н. Г. Эффективность бевацизумаба в лечении радионекроза головного мозга // *Медицинский алфавит. Серия «Диагностика и онкотерапия».*—2019.—Т. 1.—10 (385).—С. 15–21.



## Компании AbbVie и TeneoBio объявили о стратегической сделке для разработки нового препарата для лечения множественной миеломы

Глобальная научно-исследовательская биофармацевтическая компания AbbVie и компания TeneoBio со своей дочерней фирмой TeneoOne объявили в конце марта о заключении глобальной стратегической сделки с целью разработки иммунотерапевтического препарата TNB-383B, мишенью действия которого является белок ВСМА для лечения множественной миеломы.

В-клеточный антиген созревания (B-cell maturation antigen, ВСМА) является привлекательной мишенью в разработке препаратов для лечения множественной миеломы. TNB-383B представляет собой биспецифичное антитело, которое одновременно нацелено на ВСМА и CD3 с использованием уникальной анти-CD3 платформы компании TeneoBio. Полагают, что воздействие на обе мишени позволит

TNB-383B привлечь собственные клетки иммунной системы организма к распознаванию и уничтожению опухолевых клеток, экспрессирующих ВСМА. Компания TeneoBio планирует начать программу клинических исследований препарата TNB-383B в первой половине 2019 года.

Роланд Бьюлоу (Roland Buelow), генеральный директор компаний TeneoBio и TeneoOne, отметил: «Мы очень рады партнерству с компанией AbbVie в разработке нашего первого препарата для клинических исследований TNB-383B, который, связываясь с ВСМА с использованием уникальной платформы, приводит к переориентированию Т-лимфоцитов. С помощью AbbVie, фокусом которой являются развитие науки и появление новых противоопухолевых препаратов, мы смо-

жем ускорить разработку препарата TNB-383B, в котором нуждаются пациенты».

«Разработка новых препаратов для таргетной терапии злокачественных опухолей по-прежнему является нашей приоритетной задачей, — сказал Мохит Трикха (Mohit Trikha), PhD, вице-президент и руководитель отдела первоначальной разработки противоопухолевых препаратов компании AbbVie. — Множественная миелома представляет собой один из наиболее распространенных видов гемобластозов, и существует серьезная потребность в новых методах терапии этого заболевания. Разработанный компанией TeneoBio подход к активации Т-лимфоцитов под действием TNB-383B потенциально может стать вариантом лечения множественной миеломы, благодаря которому у пациентов появится новая надежда».



# Использование технологий статистического анализа для прогнозирования лимфомы Ходжкина у пациентов подросткового и юношеского возраста

**С. А. Кулева**, д.м.н., в.н.с. научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии  
**С. В. Иванова**, к.м.н., н.с. научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии  
**Д. А. Звягинцева**, к.м.н., врач — детский онколог отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

## Statistical analysis for prognosis of Hodgkin's lymphoma in teenagers and young adult patients

S. A. Kulyova, S. V. Ivanova, D. A. Zvyagintseva

National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Petrov, Saint Petersburg, Russia

### Резюме

Целью настоящего исследования явилась попытка создания прогностической модели лимфомы Ходжкина у пациентов в возрасте 10–29 лет с помощью многофакторного анализа с построением моделей Кокса. Материал и методы. В исследование были включены сведения о 203 пациентах в возрасте от 10 до 29 лет, среди них было 106 подростков в возрасте от 10 до 17 лет (52%) и 97 молодых взрослых 18–29 лет (48%). Первая стадия заболевания диагностирована у 7 больных (3,4%), II стадия — у 81 (39,9%), III стадия — у 55 (27,1%), и IV стадия — у 60 пациентов (29,6%). У подавляющего большинства пациентов (82,8% или 168 больных) установлен морфологический вариант: нодулярный склероз. Почти в половине случаев (48,3%) отмечались общие симптомы. Bulky disease диагностировано у 152 (74,9%) больных. Подросткам 10–17 лет проводилась терапия по педиатрическим протоколам: DAL-HD — 40 (38,8%) пациентов, СПБЛХ — 56 (54,3%) больных. Пациенты в возрасте 18–29 лет получали лечение по программам ABVD и BEACOPP (49,4 и 37,1% соответственно). Шестидесяти шести процентам пациентов в качестве консолидации ремиссии проводилась лучевая терапия. Результаты. Общая 5-летняя выживаемость больных составила  $80,5 \pm 3,6\%$ , безрецидивная —  $78,8 \pm 3,7\%$ , бессобытийная —  $65,4 \pm 4,2\%$ , 10-летняя выживаемость соответствовала  $70,3 \pm 5,3\%$ ,  $68,1 \pm 5,4\%$  и  $61,1 \pm 4,6\%$ . Статистическому анализу подверглись 19 факторов. Для предикторов с несколькими количественными значениями была определена оптимальная точка отсечения, которая являлась критической. Десять факторных признаков показали свое достоверное влияние на отдаленные результаты лечения пациентов: возраст больных старше 16 лет (AUC = 0,646;  $p = 0,0281$ ), IV стадия заболевания (AUC = 0,716;  $p < 0,0001$ ), наличие общих симптомов и биологической активности, число зон поражения более пяти (AUC = 0,633;  $p = 0,0202$ ), поражение легких, костного мозга и тимуса, плеврит, объем опухолевого поражения более  $103,1 \text{ см}^3/\text{м}^2$  (AUC = 0,610;  $p = 0,027$ ). Наиболее важными предикторами в регрессионной модели Кокса стали возраст больного и стадия заболевания. Таким образом, заданные значения переменных в регрессионной модели Кокса будут соответствовать определенным числовым и графическим характеристикам функции выживаемости, что позволяет оценить риски и определиться с объемом лечебной программы. Заключение. Создание современных протоколов терапии лимфомы Ходжкина у подростков и молодых взрослых, основанных на стратификации на группы риска в зависимости от числа факторов неблагоприятного прогноза, проведение мультицентровых исследований позволят со временем добиться лучших результатов выживаемости и снижения частоты отдаленных последствий у больных в возрасте 10–29 лет.

Ключевые слова: подростки, молодые взрослые, лимфома Ходжкина, многофакторный анализ, регрессионная модель Кокса.

### Summary

**Purpose.** The purpose of the study was the creation of Hodgkin's lymphoma (HL) predictive model in patients at the age of 10–29 years with a multivariate analysis. **Material and methods.** Data of 203 patients aged from 10 to 29 years were included in the study, there were 106 teenagers 10–17 years old (52%) and 97 young adults 18–29 years old (48%). Stage I was diagnosed in 7 patients (3.4%), stage II — in 81 (39.9%), stage III — in 55 (27.1%) and stage IV — in 60 patients (29.6%). Nodular sclerosis is established in majority of patients (82.8%). Almost in half of cases (48.3%) the B-symptoms were noted. Bulky disease was diagnosed in 152 (74.9%) patients. Patients of 10–17 years were treated according to risk-adapted therapy DAL-HD (38.8%) and SPbHL (54.3%). Young adults of 18–29 years received treatment according to the ABVD and BEACOPP regimen (49.4% and 37.1%, respectively). To 66% patients radiation therapy was carried out. **Results.** 5-year overall survival was  $80.5 \pm 3.6\%$ , disease-free survival was  $78.8 \pm 3.7\%$ , event-free survival was  $65.4 \pm 4.2\%$ ; 10-year overall, disease-free and event-free survival were  $70.3 \pm 5.3\%$ ,  $68.1 \pm 5.4\%$  and  $61.1 \pm 4.6\%$ , respectively. Nineteen factors underwent the statistical analysis. For predictors with several values the optimum cut-off was defined. Ten factors showed the significant influence on outcomes: the age more than 16 years old (AUC = 0.646;  $p = 0.0281$ ), stage IV (AUC = 0.716;  $p = 0.0001$ ), B- and b-symptoms, number of involved zones more than five (AUC = 0.633;  $p = 0.0202$ ), lung, bone marrow, thymus and pleura injury, tumor volume more than  $103.1 \text{ cm}^3/\text{m}^2$  (AUC = 0.610;  $p = 0.027$ ). The age of the patient and stage became the most important predictors in Cox hazard model. Thus, present variables in Cox hazard model will correspond to certain numerical and graphic characteristics of survival that allows to estimate risks and to decide on the treatment. **Conclusion.** Therapy for Hodgkin in teenagers and young adults based on stratification on risk groups depending on unfavourable risk factors, carrying out multicenter researches will allow achieving the best treatment results and decrease remote consequences in patients at the age of 10–29 years old. **Key words:** teenagers, young adult, Hodgkin's lymphoma, multivariate analysis, Cox hazard model.

### Введение

Сейчас уже неоспорим тот факт, что результат лечения больных онкологическими заболеваниями молодых людей значительно хуже, чем пациентов детского и пожилого

возраста. И хотя общая выживаемость у пациентов с опухолями резко возросла в последние годы, результаты у подростков и молодых взрослых оказались менее впечат-

ляющими. В 70-х годах прошлого столетия цифры общей выживаемости больных раком подростков были выше, чем у детей и пожилых пациентов, однако это преимуще-

ство снижалось в течение последующих двадцати лет и было утеряно в середине 90-х. Популяционный анализ эффективности лечения злокачественных опухолей в США за последнюю четверть века показал, что при более высоких темпах роста заболеваемости раком у подростков и молодых взрослых в возрасте от 15 до 45 лет значительных успехов в улучшении выживаемости в этой возрастной категории не достигнуто [1]. В частности, среднегодовое улучшение 5-летней выживаемости превысило 1,5% у детей младше 15 лет и взрослых старше 50 лет. Однако у лиц в возрасте 15–24 лет улучшение отмечено в среднем менее чем на 0,5%. Причины различий в результатах лечения подростковой и других возрастных групп не совсем ясны [2].

**Целью настоящего исследования** явилась попытка создания прогностической модели лимфомы Ходжкина у пациентов в возрасте 10–29 лет с помощью многофакторного анализа с построением моделей Кокса.

#### Материал и методы

Проанализированы сведения о 203 пациентах (106 подростках 10–18 лет и 97 молодых взрослых 19–29 лет) с лимфомой Ходжкина, получавших лечение в клинике ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» в период с 1989 по 2011 год.

Средний возраст включенных в исследование пациентов составил 19 лет. Подростков в возрасте от 10 до 17 лет было 106 (52%), молодых взрослых 18–29 лет — 97 пациентов (48%). Наиболее широко представленной возрастной группой оказались подростки в возрасте от 10 до 14 лет — 63 пациента (31%), подростки 15–19 лет и взрослые 25–29 лет составили по 25% (51 и 50 человек соответственно). Самой малочисленной была группа молодых взрослых 20–24 лет — 39 (19%) человек (рис. 1).

Женский пол преобладал: женщин было 119 (58,6%), мужчин — 84 (41,4%). Соотношение по полу составило 1,4 к 1.

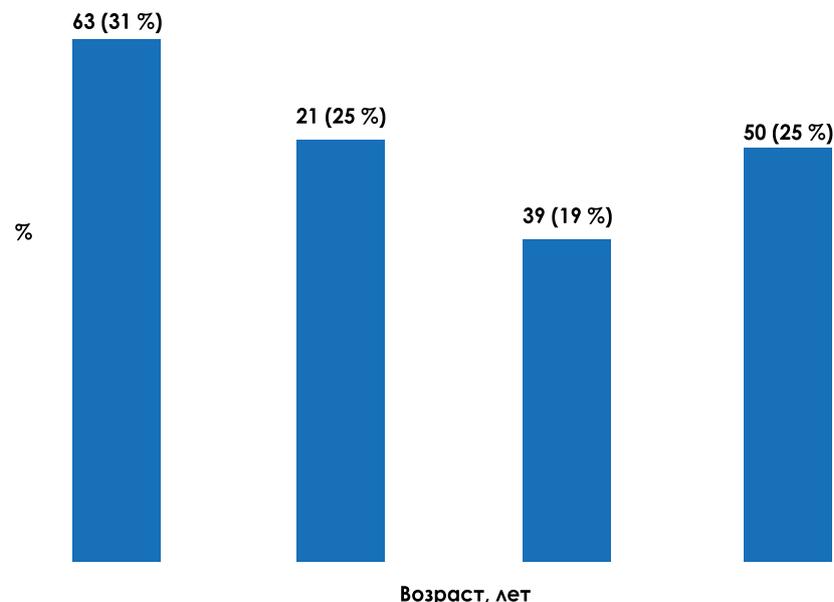


Рисунок 1. Распределение пациентов по возрасту.

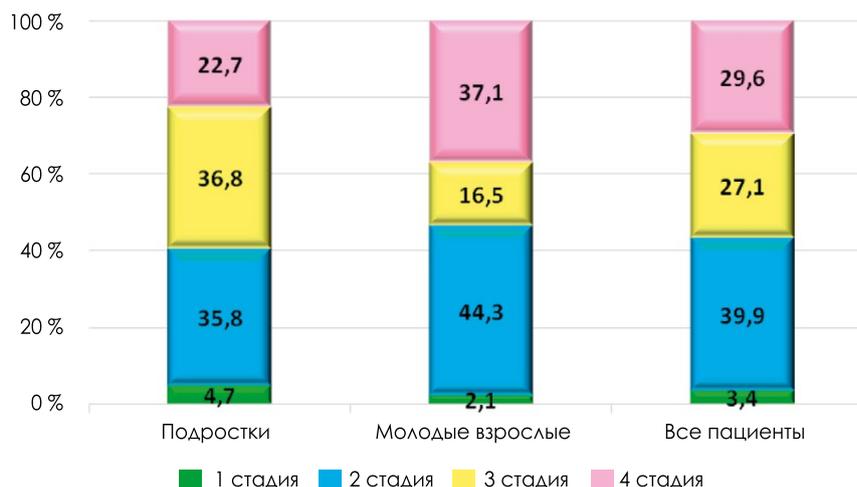


Рисунок 2. Распределение больных по стадиям заболевания (%).

Распределение больных по стадиям заболевания было следующим: I стадия диагностирована у 7 больных (3,4%), II стадия — у 81 (39,9), III стадия — у 55 (27,1%) и IV стадия — у 60 (29,6%) пациентов. Распределение больных по стадиям заболевания в зависимости от возрастной группы представлено на рис. 2.

В группе подростков в два раза чаще диагностировались I и II стадии заболевания. У молодых взрослых был выше удельный вес IV стадии.

У 8 (3,9%) пациентов установлен морфологический вариант ЛХ, богатой лимфоцитами, у 168 (82,8%) — нодулярный склероз (НС), у 17 (8,4%) — смешанноклеточный вариант (СКВ). У 10 (4,9%) пациентов

морфологический вариант ЛХ определить не удалось. На рис. 3 представлено распределение больных в зависимости от морфологического варианта ЛХ.

Общие симптомы (лихорадка выше 38 °С в течение трех дней, ночные профузные поты, потеря веса более чем на 10% за последние 6 месяцев) отмечались у 98 (48,3%) пациентов, среди них было 46 (43,4%) подростков и 52 (53,6%) молодых взрослых.

Bulky disease (размер наибольшего конгломерата 5 см и более и [или] МТИ 0,33 и более) диагностировано у 86 (81,1%) подростков и 66 (68,0%) молодого взрослого.

В целом группы пациентов оказались сопоставимы по основным



Рисунок 3. Морфологические варианты ЛХ.

клиническим параметрам ( $p > 0,05$ ), однако у подростков чаще было выявлено массивное поражение (bulky disease) за счет вовлечения лимфатических узлов средостения ( $p = 0,0630$ ). Группа старшего возраста отличалась распространенностью процесса с поражением более пяти зон лимфатических узлов ( $p = 0,0166$ ) и преобладанием В-симптомов ( $p = 0,3134$ ).

Подросткам 10–17 лет проводилась терапия по педиатрическим протоколам: по программе DAL-HD (Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Leukaemieforschung und Behandlung im Kindesalter — Немецкая рабочая группа по изучению и лечению лейкозий у детей) лечились 40 (38,8%) пациентов [5, 6], СПбЛХ (Санкт-Петербургская группа по изучению лечения лимфомы Ходжкина) — 56 (54,3%) больных [3, 4]. Семи (6,8%) подросткам в качестве первой линии терапии была применена схема BEACOPP (Bleomycin, Etoposide, Adriamycin, Cyclophosphamide, Oncovin, Procarbazine, Prednisolone — блеомицин, этопозид, адриамицин, циклофосфамид, онковин, прокарбазин, преднизолон). В общей сложности 103 подростка получили 375 курсов ПХТ. Количество курсов варьировало от 1 до 6, в среднем 4 цикла. С целью консолидации ремиссии 68 (66%) подростков подверглись лучевой терапии по различным программам: радикальное облучение — 9 (13,2%), локальное — 38 (55,9%), локо-региональное облучение — 21 (30,9%) пациент. Доза облучения составляла от 25 до 35 Гр. Лучевая терапия не проводилась 38 больным или 36,9%.

Пациенты в возрасте 18–29 лет получали лечение по взрослым программам. Девяносто семи молодым взрослым было проведено 565 курсов химиотерапии, среднее количество циклов составило 6. Наиболее часто в качестве первой линии терапии применялись схемы ABVD (Adriamycin, Bleomycin, Vinblastine, Dacarbazine — адриамицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин) и BEACOPP (49,4 и 37,1% соответственно). У 6 больных (6,2%) использовалась программа BEACOPPesc, у 5 (5,2%) — схема MOPP (Mustargen, Oncovin, Procarbazine, Prednisolone — мустарген, онковин, прокарбазин, преднизолон) и у 2 — схемы COP (Cyclophosphamide, Oncovin, Procarbazine — циклофосфамид, онковин, прокарбазин) и LVPP (Leukeran, Vinblastine, Procarbazine, Prednisone — лейкокеран, винбластин, прокарбазин, преднизолон) (по 1%). Число линий терапии колебалось от 1 до 10. Шестидесяти четырем (66%) больным лекарственное лечение дополнено облучением в различных режимах. Доза облучения варьировала от 12,5 до 51 Гр. Лучевая терапия по методике вовлеченных зон проведена 23 пациентам (35,9%), расширенных зон — 16 больным (25%), радикальную программу (субтотальное и тотальное облучение) получили 14 пациентов (20,3%), в остальных случаях сведений о режиме лучевой терапии не было.

Длительность наблюдения за пациентами составила от 4 месяцев до 18 лет. Оценена эффективность лечения у 103 из 106 подростков и 97 молодых взрослых.

Оценка непосредственных и отдаленных результатов проводилась в соответствии с рекомендациями комитета экспертов ВОЗ (1979). Продолжительность жизни определялась как срок от начала специфической терапии до даты последнего обследования (или смерти). Длительность безрецидивного течения процесса соответствовала периоду времени от наступления полной ремиссии до даты первого рецидива.

Выживаемость анализировалась по методу Каплана-Мейера, при этом рассчитаны показатели общей (OS — overall survival), безрецидивной (DFS — disease-free survival) и бессобытийной (EFS — event-free survival) выживаемости. С помощью лог-ранк теста (логарифмического рангового теста) проводилась оценка значимости различий частот изучаемого признака в нескольких независимых группах за весь период наблюдения [7].

С целью оценки взаимосвязи между непрерывными данными был использован корреляционно-регрессионный анализ, с помощью которого определены тип функции зависимости фактора и результативного признака (выживаемости), в том числе выделение лучшей модели, и оценка неизвестных параметров уравнения регрессии. Показателем согласованности между значениями двух переменных (признака-фактора и признака-результата) был коэффициент корреляции (R). Для оценки силы связи двух переменных был использован коэффициент детерминации, который представляет собой квадрат коэффициента корреляции

Пирсона ( $R^2$ ). При построении линейной модели, помимо  $R$  и  $R^2$ , были вычислены Adjusted  $R^2$  — скорректированный коэффициент детерминации,  $F$  — расчетное значение критерия Фишера, Standard error of estimate — стандартная ошибка уравнения [8].

Для оценки одновременного влияния более чем одного фактора на результат был использован многомерный (или многофакторный) анализ, который давал информацию о степени влияния на исход каждой переменной, а также об эффекте взаимодействия этих переменных между собой.

### Результаты исследования и их обсуждение

Общая 5-летняя выживаемость больных составила  $80,5 \pm 3,6\%$ , безрецидивная —  $78,8 \pm 3,7\%$ , бессобытийная —  $65,4 \pm 4,2\%$ , 10-летняя выживаемость соответствовала  $70,3 \pm 5,3\%$ ,  $68,1 \pm 5,4\%$  и  $61,1 \pm 4,6\%$  (рис. 4).

Статистическому анализу подверглись 19 факторов. Для предикторов с несколькими количественными значениями была определена оптимальная точка отсечения, которая являлась критической. Интеркоррелированные факторы исключены из обработки. Десять факторных признаков показали свое достоверное влияние на отдаленные результаты лечения пациентов (табл. 1): возраст

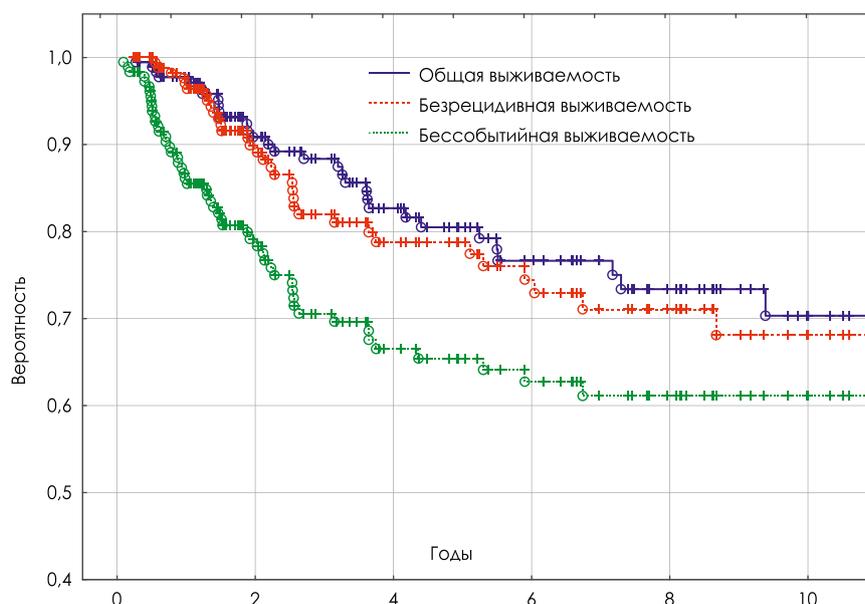


Рисунок 4. Общая, безрецидивная и бессобытийная выживаемость пациентов.

больных старше 16 лет ( $AUC = 0,646$ ;  $p = 0,0281$ ), IV стадия заболевания ( $AUC = 0,716$ ;  $p < 0,0001$ ), наличие общих симптомов и биологической активности (наличие двух или более следующих показателей:  $COЭ \geq 30$  мм/час, фибриноген  $\geq 4$  г/л, альбумин  $\leq 40\%$ , СРБ [++ и более], число лейкоцитов  $\geq 12 \times 10^9$ /л, альфа-2-глобулин  $\geq 12\%$ ), число зон поражения более пяти ( $AUC = 0,633$ ;  $p = 0,0202$ ), поражение легких, костного мозга и тимуса, плеврит, объем опухолевого поражения более  $103,1 \text{ см}^3/\text{м}^2$  ( $AUC = 0,610$ ;  $p = 0,027$ ).

В многофакторный анализ были

включены детерминанты, значимо влияющие на прогноз заболевания. Многокомпонентная корреляционная матрица, содержащая коэффициенты корреляции выживаемости и коэффициенты корреляции каждого из анализируемых факторов, а также коэффициенты, оценивающие степень тесноты связи между факторами, состояла лишь из шести значимых детерминант (табл. 2).

В табл. 3 представлены коэффициенты множественной регрессии.

Таким образом, уравнение множественной регрессии представляет собой следующий вид:

Таблица 1  
Показатели корреляции и уравнения регрессии, рассчитанные на когорте подростков и молодых взрослых

Фактор	Коэффициент детерминации	Скорректированный коэффициент детерминации	Расчетное значение критерия Фишера	P	Уравнение регрессии
Возраст	0,0593173787	0,0541770365	11,5395778	0,000835809798	$\bar{y} = 0,087912 + 0,188684$ [возраст]
Стадия (IV)	0,110608422	0,105748358	22,7586382	0,00000374158549	$\bar{y} = 0,100000 + 0,281818$ [стадия]
Общие симптомы (B)	0,0470431602	0,0417489556	8,88578421	0,00327158812	$\bar{y} = -0,064403 + 0,167495$ [B]
Биологическая активность процесса	0,0318129952	0,0257994113	5,29018898	0,0227298029	$\bar{y} = -0,054807 + 0,125230$ [b]
Число зон поражения (> 5)	0,0410867013	0,0348599916	6,598461	0,0111569772	$\bar{y} = -0,051484 + 0,152608$ [число]
Поражение легких	0,0249102603	0,0194930951	4,59839405	0,0333431996	$\bar{y} = -0,004700 + 0,163640$ [легкие]
Поражение костного мозга	0,026322435	0,0209131152	4,86612659	0,0286549628	$\bar{y} = 0,045217 + 0,138551$ [костный мозг]
Поражение тимуса	0,0204320228	0,0149899785	3,75447563	0,0542312637	$\bar{y} = 0,026215 + 0,128197$ [тимус]
Плеврит	0,0224694485	0,0170387233	4,13746735	0,0434114709	$\bar{y} = -0,037651 + 0,206325$ [плеврит]
Объем опухолевой массы (> $103,1 \text{ см}^3/\text{м}^2$ )	0,0282375479	0,0229273706	5,31762805	0,0222316384	$\bar{y} = 0,081350 + 0,000641$ [объем]

Таблица 2  
Корреляционная матрица

Параметры	ОВ	Возраст	Стадия	АВ	АВ	Объем	Легкие	к/м	Тимус	Плеврит
ОВ	1,0000	0,1738	0,2962	0,2211	0,1726	0,1712	0,1253	0,1851	0,0823	0,0401
	$\rho = \text{—}$	$\rho = 0,029$	$\rho = 0,000$	$\rho = 0,005$	$\rho = 0,030$	$\rho = 0,032$	$\rho = 0,117$	$\rho = 0,020$	$\rho = 0,304$	$\rho = 0,617$
Возраст	0,1738	1,0000	0,1547	0,0997	-0,0597	0,2390	0,1905	0,2046	0,2299	0,0821
	$\rho = 0,029$	$\rho = \text{—}$	$\rho = 0,052$	$\rho = 0,213$	$\rho = 0,456$	$\rho = 0,002$	$\rho = 0,016$	$\rho = 0,010$	$\rho = 0,004$	$\rho = 0,305$
Стадия	0,2962	0,1547	1,0000	0,2583	0,1756	0,5417	0,5241	0,3633	0,1451	0,0878
	$\rho = 0,000$	$\rho = 0,052$	$\rho = \text{—}$	$\rho = 0,001$	$\rho = 0,027$	$\rho = 0,000$	$\rho = 0,000$	$\rho = 0,000$	$\rho = 0,069$	$\rho = 0,273$
Общие симптомы	0,2211	0,0997	0,2583	1,0000	0,4872	0,3932	0,1307	0,0970	0,2135	0,2465
	$\rho = 0,005$	$\rho = 0,213$	$\rho = 0,001$	$\rho = \text{—}$	$\rho = 0,000$	$\rho = 0,000$	$\rho = 0,102$	$\rho = 0,226$	$\rho = 0,007$	$\rho = 0,002$
Биологическая активность	0,1726	-0,0597	0,1756	0,4872	1,0000	0,2505	0,1847	0,0115	0,0876	0,1178
	$\rho = 0,030$	$\rho = 0,456$	$\rho = 0,027$	$\rho = 0,000$	$\rho = \text{—}$	$\rho = 0,002$	$\rho = 0,020$	$\rho = 0,886$	$\rho = 0,274$	$\rho = 0,140$
Объем	0,1712	0,2390	0,5417	0,3932	0,2505	1,0000	0,2981	0,2791	0,1611	0,0672
	$\rho = 0,032$	$\rho = 0,002$	$\rho = 0,000$	$\rho = 0,000$	$\rho = 0,002$	$\rho = \text{—}$	$\rho = 0,000$	$\rho = 0,000$	$\rho = 0,043$	$\rho = 0,401$
Поражение легких	0,1253	0,1905	0,5241	0,1307	0,1847	0,2981	1,0000	0,1067	0,2413	0,1797
	$\rho = 0,117$	$\rho = 0,016$	$\rho = 0,000$	$\rho = 0,102$	$\rho = 0,020$	$\rho = 0,000$	$\rho = \text{—}$	$\rho = 0,182$	$\rho = 0,002$	$\rho = 0,024$
Поражение костного мозга	0,1851	0,2046	0,3633	0,0970	0,0115	0,2791	0,1067	1,0000	0,1548	0,1070
	$\rho = 0,020$	$\rho = 0,010$	$\rho = 0,000$	$\rho = 0,226$	$\rho = 0,886$	$\rho = 0,000$	$\rho = 0,182$	$\rho = \text{—}$	$\rho = 0,052$	$\rho = 0,181$
Поражение тимуса	0,0823	0,2299	0,1451	0,2135	0,0876	0,1611	0,2413	0,1548	1,0000	0,3621
	$\rho = 0,304$	$\rho = 0,004$	$\rho = 0,069$	$\rho = 0,007$	$\rho = 0,274$	$\rho = 0,043$	$\rho = 0,002$	$\rho = 0,052$	$\rho = \text{—}$	$\rho = 0,000$
Плеврит	0,0401	0,0821	0,0878	0,2465	0,1178	0,0672	0,1797	0,1070	0,3621	1,0000
	$\rho = 0,617$	$\rho = 0,305$	$\rho = 0,273$	$\rho = 0,002$	$\rho = 0,140$	$\rho = 0,401$	$\rho = 0,024$	$\rho = 0,181$	$\rho = 0,000$	$\rho = \text{—}$

Таблица 3  
Результаты расчета параметров уравнения линейной регрессии

Коэффициенты регрессии	В-параметры	Стандартная ошибка В	t	p
У-пересечение	-0,194605	0,115453	-1,68558	0,093942
Возраст	0,095414	0,056326	1,69396	0,092334
Стадия	0,199189	0,075702	2,63120	0,009391
Общие симптомы	0,088110	0,065193	1,35151	0,178553
Биологическая активность	0,070509	0,062608	1,12621	0,261863
Объем	-0,000326	0,000351	-0,92894	0,354403
Костный мозг	0,060190	0,061808	0,97382	0,331704

$\bar{y} = -0,131134 + 0,095558 [\text{возраст}] + 0,199291 \times 2 [\text{IV стадия}] + 0,108100 \times 3 [\text{био-активность}] - 0,000255 \times 4 [\text{объем}] + 0,064746 \times 5 [\text{костный мозг}] + 0,008814 \times 6 [\text{тимус}] - 0,024226 \times 7 [\text{плеврит}];$   
 $R^2 = 0,0643674507.$

Из табл. 3 видно, что часть коэффициентов в уравнении множественной регрессии статистически не значима ( $t_{\text{расч.}} < t_{\text{табл.}}$ ).

Достоверное влияние на отдаленные результаты оказывала только IV стадия злокачественного заболевания. Поэтому следующая модель множественной регрессии была создана только с этим параметром (табл. 4, 5).

Используя исходные данные табл. 5, строим новое уравнение;

$$\bar{y} = 0,100000 - 0,281818 \times [\text{стадия}];$$

$$R^2 = 0,110608422.$$

Визуально значения критерия Стьюдента представлены на рис. 5.

Полученные данные позволяют по заданным значениям фактора «стадия» иметь графические значения результативного признака, подставляя в него фактические значения фактора.

В табл. 6 представлена оценка параметров, связанных с выживаемостью при парной регрессии.

Из приведенной табл. 6 видно, что наиболее важными предикторами в регрессионной модели Кокса являются возраст больного и стадия заболевания.

Если все рассматриваемые независимые переменные будут равны своим средним значениям, то график функции выживаемости будет выглядеть как на рис. 6.

Если задать определенное значение предикторам, например IV стадию заболевания (рис. 7), то график функции выживания будет выглядеть как на рис. 8.

Таким образом, заданные значения переменных в регрессионной мо-

дели Кокса будут соответствовать определенным числовым и графическим характеристикам функции выживаемости, что позволяет оценить риски и определиться с объемом лечебной программы.

Не существует каких-либо рандомизированных исследований, касающихся подростков с ЛХ. За последние 15 лет опубликовано 79 результатов исследований, но только в семи речь шла о подгруппе подросткового возраста [1]. В двух из них результаты лечения резко отличались от результатов общей когорты больных. В кооперированном исследовании Станфордского университета, онкологического института Дана Фабер и госпиталя св. Иуды была выделена подгруппа с I–II стадиями без массивного поражения и наличия В-симптомов, которая составляла треть от всех пациентов. Больные получали четыре цикла VAMP (винбластин, доксорубин, метотрексат, преднизолон) с облучением зон поражения. Пятилетняя общая и бессобытийная выживаемость составила 100 и 97% соответственно [9]. Небольшие различия касались возрастных периодов. Немецко-австрийский протокол был адаптирован для всех стадий. В 1990 году он подвергся модификации с уменьшением кумулятивной дозы прокарбазина у мальчиков с целью снижения риска развития в отдаленном периоде бесплодия [6, 10, 11]. Не было выявлено различий в результатах лечения по возрастным периодам (до 10 лет, 10–15 лет и старше 15 лет). Французская группа в лечении лимфомы Ходжкина использовала новую комбинацию VBER (винбластин, блеомицин, этопозид, преднизолон) без антрациклинов и алкилирующих препаратов с последующим облучением зон поражения при «хорошем» ответе в дозе 20 Гр. При «плохом» ответе к данной комбинации была добавлена полихимиотерапия по схеме ОРРА в качестве второй линии. Бессобытийная выживаемость пациентов до 9 лет составила 96%, в группе старше 9 лет — 87%, однако различия были недостоверны, и в многофакторный анализ как значимый предиктивный фактор возраст не попал [4]. L. Yung и соавт. (2004)

Таблица 4  
Основные показатели модели множественной регрессии

Показатель	Значение
Коэффициент детерминации	0,110608422
Скорректированный коэффициент детерминации	0,105748358
Расчетное значение критерия Фишера	22,7586382
p	0,00000374158549
Стандартная ошибка	0,367251036

Таблица 5  
Основные показатели модели множественной регрессии

Коэффициенты регрессии	B-параметры	Стандартная ошибка B	t	p
Y-пересечение	0,100000	0,032210	3,104621	0,002208
Стадия	0,281818	0,059074	4,770601	0,000004

Таблица 6  
Параметры, связанные с выживаемостью при однофакторном анализе ( $\chi^2$ : 47,4805; p = 0,00000)

Независимые переменные	Бета	Стандартная ошибка	t-значение	Статистика Вальда	p
Возраст	0,157565	0,035594	4,42670	19,59564	0,000010
Стадия	0,669002	0,258200	2,59102	6,71337	0,009574
Общие симптомы	0,838983	0,450809	1,86106	3,46355	0,062745
Биол. активность	0,478266	0,524048	0,91264	0,83291	0,361440
Объем	-0,002112	0,002040	-1,03500	1,07123	0,300676
Поражение костного мозга	0,056054	0,398267	0,14075	0,01981	0,888072

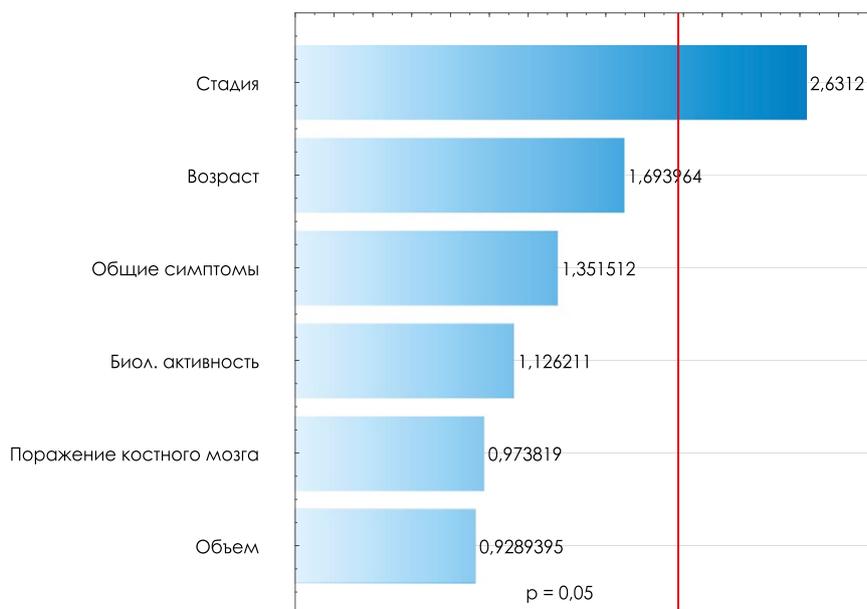


Рисунок 5 Диаграмма предикторов с вычисленными по выборке значениями критерия Стьюдента.

провели ретроспективный анализ исследования выживаемости подростков с лимфомой Ходжкина [12]. В базе данных Британской национальной группы по исследованию лимфом оказались сведения о 209

больных в возрасте 15–17 лет, леченных в 1970–1997 годах по взрослым протоколам. Пятилетняя бессобытийная выживаемость для всех стадий составила 50%, в то время как бессобытийная выживаемость детей,

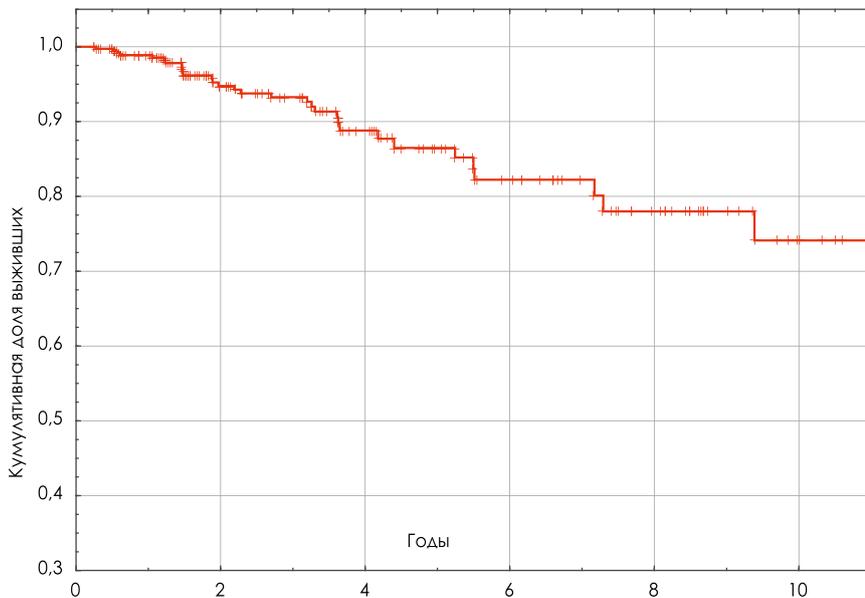


Рисунок 6. Функция выживаемости для средних значений.

Independent Variable Values	
Возраст	28
Стадия	4
Общие	1,467033
Биол.	1,564417
Объем	159,68973
Поражение	1,021978

Buttons: OK, Cancel, Common Value (0), Apply

Рисунок 7. Значения независимых переменных (IV стадия).

леченных по педиатрическим протоколам, колебалась, по сведениям различных исследователей, от 79 до 86%. Авторы пришли к выводу, что плохие

результаты, вероятнее всего, связаны с лечением по принципам, принятым во взрослой онкологии, и с отсутствием стратификации на группы риска, как это принято в детской практике [12].

### Заключение

Создание современных протоколов терапии лимфомы Ходжкина у подростков и молодых взрослых, основанных на стратификации на группы риска в зависимости от числа факторов неблагоприятного прогноза, проведение мультицентровых исследований позволят со вре-

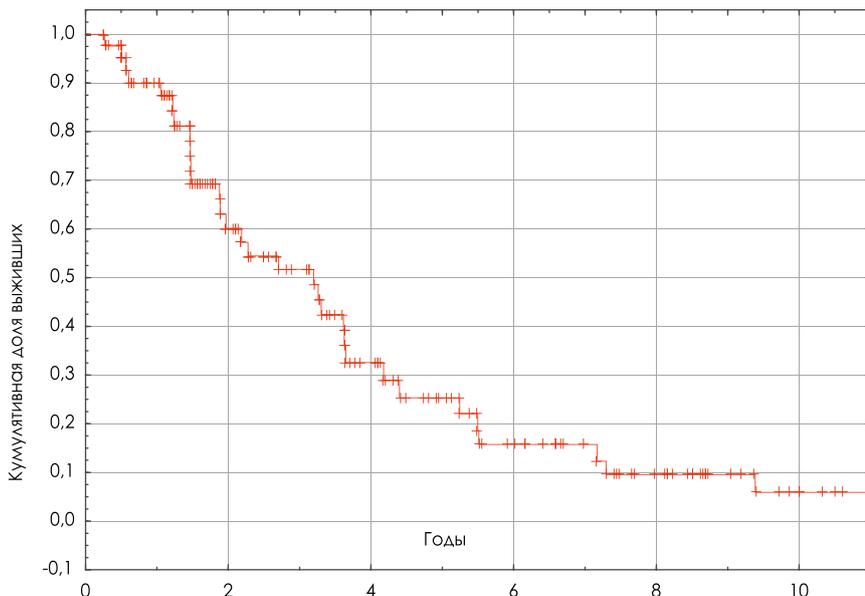


Рисунок 8. Функция выживаемости для заданной переменной (IV стадия заболевания).

менем добиться лучших результатов выживаемости и снижения частоты отдаленных последствий у больных в возрасте 10–29 лет.

### Список литературы

1. Bleyer A., O'Leary M., Barr R., Ries L. *Cancer Epidemiology in Older Adolescents and Young Adults 15 to 29 Years of Age, Including SEER Incidence and Survival: 1975–2000* // National Cancer Institute, NIH Pub. No. 06–5767. Bethesda, MD.— 2006.— 218 p.
2. Кольгин БА, Кулева СА. *Диагностика и лечение лимфомы Ходжкина*. СПб.: Гиппократ, 2009.— 208 с.
3. Kulyova S., Kolygin B. *Hodgkin's lymphoma in children and adolescents: a Saint Petersburg Hodgkin's Lymphoma Group Study* // J. Oncol.— 2011; <http://dx.doi.org/10.1155/2011/958435>.
4. Landman-Parker J., Pacquement H., Leblanc T. et al. *Localized childhood Hodgkin's disease: response-adapted chemotherapy with etoposide, bleomycin, vinblastine, and prednisone before low-dose radiation therapy—results of the French Society of Pediatric Oncology Study MDH90* // J. Clin. Oncol.— 2000.— Vol. 18.— № 7.— P. 1500–1507.
5. Schellong G., Pötter R., Brämwig J.H. et al. *High cure rates and reduced long-term toxicity in pediatric Hodgkin's disease: the German-Austrian Multicenter Trial DAL-HD-90* // J. Clin. Oncol.— 1999.— Vol. 17.— № 12.— P. 3736–3744.
6. Schellong G. *The balance between cure and late effects in childhood Hodgkin's lymphoma: the experience of the German-Austrian Study-Group since 1978* // Ann. Oncol.— 1996.— Vol. 7.— № 4.— P. 67–72.
7. Юнкеров В. И., Григорьев С. Г., Резванцев М. В. *Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований* / СПб: ВМЕА.— 2002.— 266 с.
8. Zweig M.H., Campbell G. *Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine* // Clin. Chemistry.— 1993.— Vol. 39.— P. 561–577.
9. Donaldson S.S., Hudson M.M., Lamborn K. et al. *VAMP and low-dose, involved-field radiation for children and adolescents with favorable, early-stage Hodgkin's disease: results of prospective clinical trial* // J. Clin. Oncol.— 2002.— Vol. 20.— P. 3081–3087.
10. Dörffel W., Rühl U., Lüders H. et al. *Treatment of children and adolescents with Hodgkin lymphoma without radiotherapy for patients in complete remission after chemotherapy: final results of the multinational trial GPOH-HD 95* // J. Clin. Oncol.— 2013.— Vol. 20.— 31 (12).— P. 1562–1568.
11. Herbertson R.A., Evans L.S., Hutchinson J. et al. *Poor outcome in adolescents with high-risk Hodgkin lymphoma* // Int. J. Oncol.— 2008.— Vol. 33.— № 1.— P. 145–151.
12. Yung L., Smith P., Hancock B.W. et al. *Long-term outcome in adolescents with Hodgkin lymphoma: poor results using regimens designed for adults* // Leuk. Lymphoma.— 2004.— Vol. 45.— P. 1579–1585.

**Для цитирования.** Кулева С. А., Иванова С. В., Звягинцева Д. А. Использование технологий статистического анализа для прогнозирования лимфомы Ходжкина у пациентов подросткового и юношеского возраста // Медицинский алфавит. Серия «Диагностика и онкотерапия».— 2019.— Т. 1.— 10 (385).— С. 22–28.



# Современные методики дистанционной лучевой терапии в лечении больных гепатоцеллюлярным раком

**А. В. Назаренко**, к.м.н., зав. радиологическим отделением НИИ КиЭР<sup>1</sup>  
**С. И. Ткачев**, д.м.н., проф., в.н.с. радиологического отделения НИИ КиЭР<sup>1</sup>  
**С. Б. Алиева**, д.м.н., в.н.с. радиологического отделения НИИ КиЭР<sup>1</sup>  
**Д. С. Романов**, врач-радиолог радиологического отделения НИИ КиЭР<sup>1</sup>  
**Б. М. Медведева**, д.м.н., с.н.с. рентгенодиагностического отделения НИИ КиЭР<sup>1</sup>  
**И. В. Сагайдак**, д.м.н., проф., в.н.с. хирургического отделения опухолей печени и поджелудочной железы НИИ КО<sup>1</sup>  
**В. А. Болдырева**, медицинский физик радиологического отделения НИИ КиЭР<sup>1</sup>  
**Ю. Б. Быкова**, медицинский физик радиологического отделения НИИ КиЭР<sup>1</sup>  
**О. С. Зайченко**, медицинский физик радиологического отделения НИИ КиЭР<sup>1</sup>  
**Д. И. Федосеенко**, врач-радиолог отделения радиохирургии НИИ КО<sup>1</sup>  
**С. В. Медведев**, к.м.н., с.н.с. отделения нейрорадиологии отдела лучевой терапии<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

<sup>2</sup>Московский научно-исследовательский институт имени П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, г. Москва

## Modern methods of external-beam radiation therapy in treatment of patients with hepatocellular carcinoma

A. V. Nazarenko, S. I. Tkachyov, S. B. Alieva, D. S. Romanov, B. M. Medvedeva, I. V. Sagaydak, V. A. Boldyreva, Yu. B. Bykova, O. S. Zaychenko, D. I. Fedoseenko, S. V. Medvedev

National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin, Moscow Research Institute n.a. P. A. Herzen — a Branch of the National Medical Radiological Research Centre; Moscow, Russia

### Резюме

Лечение больных гепатоцеллюлярным раком является актуальной проблемой современной онкологии. Несмотря на возможность применения различных методов локального и системного воздействия и их непрерывное совершенствование, результаты лечения больных гепатоцеллюлярным раком в целом остаются неудовлетворительными. Современная лучевая терапия может рассматриваться в качестве одного из значимых методов локального воздействия ввиду относительной эффективности и приемлемой переносимости. Проведение лучевого лечения в режиме стереотаксической радиотерапии является перспективным направлением в лечении больных гепатоцеллюлярным раком из-за возможности подведения аблативных доз с существенным ограничением нагрузки на здоровые органы и ткани за короткий промежуток времени и возможностей сочетания данного метода с другими вариантами специфического лечения.

Ключевые слова: **гепатоцеллюлярный рак, стереотаксическая радиотерапия.**

### Summary

Treatment of patients with hepatocellular carcinoma is an urgent problem of modern oncology. Despite the possibility of using various methods of local and systemic exposure and their continuous improvement, the results of treatment of patients with hepatocellular carcinoma in general remain unsatisfactory. Modern radiation therapy can be considered as one of the significant methods of local exposure due to relative efficacy and acceptable tolerability. Implementation of radiation treatment in the mode of stereotactic radiotherapy is a promising direction in the treatment of patients with hepatocellular carcinoma because of the possibility of applying ablative doses with a significant restriction of doses to healthy organs and tissues in a short period of time and the possibilities of combining this method with other variants of specific treatment.

Key words: **hepatocellular carcinoma, stereotactic radiotherapy.**

Наиболее распространенным видом первичных злокачественных опухолей печени является гепатоцеллюлярный рак (ГЦР), занимающий пятое место по частоте возникновения среди всех злокачественных опухолей в мире [1], причем у мужчин — на пятом, у женщин — на седьмом месте. Среди причин смерти, связанных с онкологическими заболеваниями, во всем мире ГЦР занимает третье место, одна-

ко частота встречаемости этой болезни сильно варьирует в зависимости от географического региона. В Азии и некоторых районах Африки южнее Сахары с частой встречаемостью инфекционных гепатитов заболеваемость составляет не менее 120 случаев на 100 тысяч человек. Северная Европа, к которой относится и наша страна, — относительно благоприятный регион с точки зрения частоты развития ГЦР, в кото-

ром заболевание выявляется у менее чем 5 человек из 100 тысяч. В данном регионе наиболее распространенным этиологическим фактором развития этой онкопатологии является цирроз печени, ассоциированный с вирусом гепатита С, выявляемый практически у 60% больных ГЦР.

Роль лучевой терапии в лечении больных нерезектабельным ГЦР исторически была ограничена в свя-



Д. С. Романов



И. В. Сагайдак



Б. М. Медведева

Таблица 1  
Результаты лечения больных ГЦР с использованием ДЛТ

Авторы	Количество пациентов	РОД / СОД (Гр)	Объективные ответы (%)	ОВ	Токсичность $\geq$ G3 (%)
Ben-Josef <i>et al.</i> [11]	128	1,5 (2 раза в день) / 40–90	52,0	3 года — 17,0%	35
Liu <i>et al.</i> [12]	44	1,8 / 39,6–60,0	61,4	1 год — 61,0%; 2 года — 40,0%	0
Liang <i>et al.</i> [13]	128	3–5 / 40–60	55,0	1 год — 65,0%; 2 года — 43,0%	3
Kim <i>et al.</i> [14]	70	2–3 / 44–54	54,3	1 год — 43,1%; 2 года — 17,6%	12,9
Seong <i>et al.</i> [15]	398	Медиана 1,5 / медиана 45,0	Н/и	2 года — 27,9%	Н/и

зи с низким уровнем толерантности ткани печени к лучевому воздействию и восприятием данной патологии в качестве радиорезистентной. Тем не менее использование современных достижений радиационной онкологии в планировании, лечении, контроле и оценке эффективности лечения больных гепатоцеллюлярным раком позволило улучшить результаты лечения этой тяжелой категории больных. Современные технологии дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) — 3D-CRT, IMRT и IGRT — позволяют безопасно подводить более высокие и, соответственно, эффективные дозы ионизирующего излучения. Будучи неинвазивной, ДЛТ может использоваться в качестве метода лечения больных с ограниченными возможностями применения других локальных методов воздействия из-за размеров, количества и локализации опухолевых очагов или инвазии кровеносных сосудов. Многообещающие результаты, полученные при ранних исследованиях фракционной конформной лучевой терапии, получили свое развитие в появлении режимов дальнейшей эскалации дозы при использовании так называемой стереотаксической радиотерапии (СРТ). Использование комбинации вариантов лучевой терапии (брахитерапия и трансартериальные радиоэмболизационные методики), различных видов локального воздействия и лекарственной терапии позволяет повысить эффективность лечения больных ГЦР [2].

Тактика лечения больных ГЦР базируется на множестве факторов: размерах и количестве опухолевых узлов в печени, наличии отдаленных метастазов, функциях этого органа, состоянии здоровья пациента и т. д.

Хирургические методики, как резекция, так и трансплантация печени, могут излечить пациента, однако лишь менее трети всех больных ГЦР могут считаться кандидатами на оперативное лечение [3]. Все это привело к разработке и внедрению большого количества различных вариантов локального воздействия, использующихся при необходимости проведения органосохраняющего лечения, таких как радиочастотная абляция (РЧА) и трансартериальная химиоэмболизация (ТАХЭ). Но не всем больным с нерезектабельным или неоперабельным процессом возможно проведение этих методов воздействия. В частности, большие размеры опухолевого очага ассоциированы с высоким риском развития локального рецидива после РЧА [4, 5], равно как и близость к крупным кровеносным сосудам (из-за эффекта теплоотведения) [6], близость очага к диафрагме или висцеральным органам угрожает развитием осложнений [7, 8]. Размеры опухолевого очага и наличие тромба в портальной вене могут быть относительными противопоказаниями при проведении ТАХЭ.

Впервые рекомендации по лечению больных ГЦР были разработаны в 2005 году Американской ассоциацией по изучению и лечению заболеваний печени (AASLD), а в 2011-м обновлены и представлены Barcelona Clinic Liver Cancer Group [9]. Несмотря на то что лучевая терапия не была включена в эти рекомендации из-за противоречивости и неоднозначности полученных результатов, растущее число публикаций свидетельствует о том, что она может играть важную роль в лечении больных ГЦР. При ранних стадиях заболевания ДЛТ может быть исполь-

зована в качестве бридж-терапии у пациентов, ожидающих трансплантации печени. При инкурабельной стадии болезни ДЛТ может играть важную роль как один из вариантов паллиативного лечения. У больных промежуточной группы она может применяться как самостоятельный аблативный способ лечения или в качестве предоперационного курса при регрессии опухоли с последующей резекцией или трансплантацией печени [2].

NCCN версии 1.2018 (National Comprehensive Cancer Network) рассматривает лучевую терапию в качестве альтернативы резекции печени у больных с резектабельным процессом и хорошим прогнозом, а также в качестве бридж-терапии перед трансплантацией печени и самостоятельной опции у пациентов, признанных неоперабельными, с нерезектабельным процессом в печени или минимальным распространением опухолевого процесса вне печени [10].

Исследованию возможностей лучевой терапии, в том числе и в режиме СРТ, у больных ГЦР посвящено множество публикаций. Во избежание перечисления подробностей данных исследований, считающихся наиболее значимыми из них, данные будут приведены здесь в виде таблиц. В табл. 1 приведены данные работ, посвященных использованию фракционированной ДЛТ, в табл. 2 — СРТ.

Разнородность включенных в исследование пациентов (в том числе и объемов проведенного им лечения, кроме лучевой терапии) и подходов к выполнению лучевого лечения (в том числе связанных с различными техническими возможностями отдельных центров в различные периоды прове-

Таблица 2  
Результаты лечения больных ГЦР с использованием СРТ

Авторы	Количество пациентов	СОД (Гр) / количество фракций	Медиана диаметра или объема (см)	ЛК	ОВ	Токсичность $\geq$ G3 (%)
Bibault <i>et al.</i> [16]	75	40–45 / 3	3,7	1 год — 89,8%	1 год — 78,5%; 2 года — 50,4%	6,6
Bujold <i>et al.</i> [17]	102	24–54 / 6	7,2	1 год — 87%	Медиана — 17 месяцев	36,0
Huertas <i>et al.</i> [18]	77	45 / 3	2,4	1 год — 99%	1 год — 81,8%; 2 года — 56,6%	5,0
Jang <i>et al.</i> [19]	82	33–60 / 3	3,0	2 года — 87%	2 года — 63%	9,8
Sanuki <i>et al.</i> [20]	185	35–40 / 5	2,7 (35 Гр) / 2,4 (40 Гр)	3 года — 91%	3 года — 70%	13,0
Yamashita <i>et al.</i> [21]	79	40–60 / 4–10	2,7	82%	2 года — 53%	4,6
Yoon <i>et al.</i> [22]	93	30–60 / 3–4	2,0	3 года — 92%	1 год — 86%	6,5

Примечание: РОД — разовая очаговая доза; СОД — суммарная очаговая доза; ОВ — общая выживаемость; н/и — нет информации; ЛК — локальный контроль.

дения лучевой терапии) не позволяют корректно сравнивать результаты фракционированной ДЛТ и СРТ, но в группе исследований, посвященных СРТ, обращают на себя внимание высокие показатели локального контроля (в большинстве исследований просматривается корреляция с величиной подведенной к очагу дозы) при приемлемых показателях частоты развития лучевых повреждений III и выше степени. Нельзя не указать и значительную разницу в продолжительности курса лучевой терапии: в случае СРТ курс лечения проводится за 1–2 недели, подведение больших доз при фракционированной ДЛТ может занимать 6–7 недель, что важно для пациентов с невысокой ожидаемой продолжительностью и традиционно низким качеством жизни. Необходимо отметить что проведение СРТ однозначно требует наличия современного оборудования для лучевой терапии и высокой квалификации, выполняющей ее сотрудников радиотерапевтического отделения.

Оказавшиеся многообещающими результаты применения СРТ быстро привели к одобрению данного метода в качестве варианта терапии больных ГЦР, при этом многообразие методов локального воздействия при этой патологии не позволяет определить конкретное место СРТ в комплексном лечении пациентов, не подлежащих хирургическим операциям. Желание онкологов выработать лучшую стратегию лечения больных ГЦР требует сравнения результатов применения различных локальных методов, у каждого из которых есть свои преимущества

и недостатки. Различные виды локальной абляции рассматриваются в качестве первой линии лечения больных локализованными формами ГЦР с нерезектабельным процессом или признанных неоперабельными [2]. В ретроспективном исследовании Wahl D. R. *et al.* было продемонстрировано преимущество в локальном контроле, достигнутом после СРТ в сравнении с РЧА, особенно при больших размерах опухолей [23]. В него были включены 224 пациента, проведение которым хирургической операции было признано невозможным или нецелесообразным. 161 больному с 249 отдельными опухолями была выполнена РЧА, 63 пациентам с 83 очагами — СРТ (27–60 Гр за 3–5 сеансов). Группы РЧА и ЭСЛТ были схожи по следующим характеристикам: среднее количество очагов, подвергнутых воздействию у пациента, медиана наибольшего размера очагов (1,9 vs 2,2;  $p = 0,14$ ). При этом в группе СРТ были более низкие значения суммы баллов Child-Pugh на момент лечения ( $p = 0,003$ ), более высокие значения АФП перед лечением ( $p = 0,04$ ) и большее количество предшествующих исследуемому воздействию различных вариантов специфического лечения ( $p < 0,001$ ). Локальный контроль (ЛК) был определен как отсутствие признаков продолженного роста или возобновления роста опухоли в зоне абляции или в пределах, ограниченных планируемым объемом мишени (planning target volume, PTV). В рамках исследования было разрешено повторное выполнение РЧА, и опухоли, подвергнутые РЧА более одного раза, не считались некон-

тролируемыми, пока выполнение этой методики продолжало быть возможным. Одно- и двухлетние показатели ЛК для опухолей, подвергнутых РЧА, составили 83,6 и 80,2% соответственно, для подвергнутых СРТ — 97,4 и 83,8% соответственно. В случае воздействия на опухоли размерами не менее 2 см проведение РЧА было ассоциировано со значительно худшими показателями локального контроля в сравнении с СРТ (hazard ratio для локальной прогрессии — 3,35;  $p = 0,025$ ). Острые осложнения III степени и выше были отмечены у 11% больных группы РЧА и 5% — СРТ соответственно ( $p = 0,31$ ). Значимые различия в общей выживаемости больных в исследовании получены не были. Основываясь на данных результатах, авторы сделали вывод о предпочтительности применения СРТ в качестве метода абляции опухолей более крупных размеров.

Эта группа авторов провела ретроспективное сравнение результатов применения СРТ и ТАХЭ [24] у 209 пациентов с 1–2 опухолями в печени с 2006 по 2014 год. В группу ТАХЭ были включены 84 больных со 114 отдельными опухолями, в группу СРТ — 125 со 173 очагами. Группы ТАХЭ и СРТ были схожи по среднему количеству очагов у пациента и функциональному состоянию печени на момент включения в исследование. Больные, подвергнутые СРТ, были старше (65 лет vs 61 год;  $p = 0,01$ ), имели меньший размер опухолей (2,3 vs 2,9 см;  $p < 0,001$ ) и реже подвергались трансплантации печени (8 vs 18%;  $p = 0,01$ ). Одно- и двухлетние

показатели ЛК были лучше у больных в группе СРТ — 97 и 91 % соответственно, нежели в группе ТАХЭ — 47 и 23 %, соответственно (HR 66,5;  $p < 0,001$ ). Среди пациентов группы ТАХЭ с худшими показателями ЛК были ассоциированы более высокий уровень АФП (HR 1,11 при удвоении значения;  $p = 0,008$ ) и сегментарным тромбозом воротной вены (HR 9,9;  $p < 0,001$ ). Факторы, ассоциированные с ЛК, среди больных, которым была проведена СРТ, выявлены не были. Токсичность III и выше степени была зафиксирована в 13 % случаев использования ТАХЭ и в 8 % — СРТ ( $p = 0,05$ ). Различия в общей выживаемости между группами получены не были.

Место ДЛТ в лечении больных ГЦК не исчерпывается теми областями, где она может дать надежду на высокие показатели локального контроля опухолевых очагов и продление жизни больных. Качество жизни многих из пациентов с терминальной стадией заболевания страдает из-за массивного опухолевого поражения печени или отдаленных метастазов. Хотя в большинстве случаев таким больным рекомендуется только симптоматическая терапия, лучевая терапия способна обеспечить значительное снижение интенсивности болевого синдрома [25], вызванного метастатическим поражением костей скелета, а облучение всего объема печени при ее диффузном поражении за одну фракцию с дозой 8 Гр привело к регрессии симптомов в течение одного месяца у 50 % больных при минимальной токсичности [26].

### Клинический случай

*Пациент А., 67 лет.* Диагноз: гепатоцеллюлярный рак, T3aN0M0, стадия IIIa. Сопутствующие заболевания: цирроз печени вирусной этиологии в стадии декомпенсации (B по Child-Pugh) в исходе хронического гепатита В; портальная гипертензия, состояние после кровотечения из геморроидальных узлов в ноябре 2013 года; варикозно расширенные вены пищевода III степени; асцит, гепатоспленомегалия, тромбоцитопения II–III степени. Сахарный диабет II типа, инсулинзависимый. Гипертоническая болезнь. Желчнокаменная болезнь, хронический калькулезный холецистит.

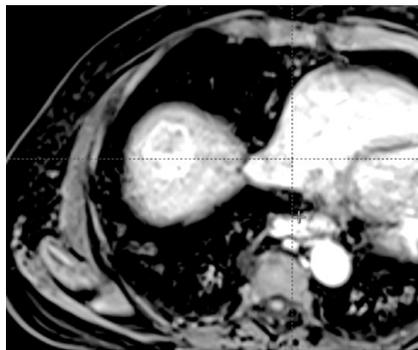


Рисунок 1. Опухолевый узел в S8 печени по данным МРТ до первого курса СРТ.

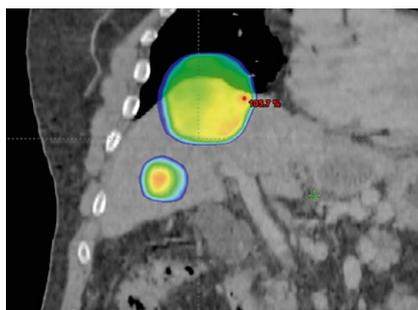


Рисунок 2. Распределение дозы при первом курсе СРТ на опухолевые узлы в S8 и S5 печени.

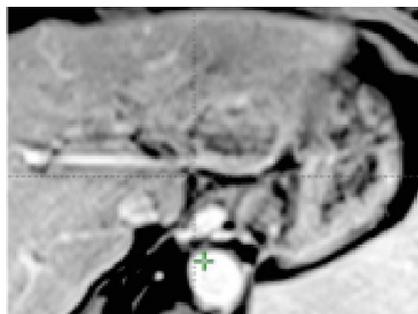


Рисунок 3. Опухолевый узел в S2–3 печени по данным МРТ до второго курса СРТ.

По данным МРТ от мая 2013 года на фоне цирротических изменений в S2–3 печени определялся узел до 5,7 см; в S8 — до 3,2 см.

28.05.13 в Германии была выполнена химиоэмболизация гранулами фарморубицина. Отмечены стабилизация опухоли в S8 и увеличение размеров опухоли в S2–3 до 6,2 см, по поводу чего 09.09.13 была выполнена повторная химиоэмболизация.

По данным МРТ от апреля 2014 года в S2–3 печени определялся узел до 3,7 × 3,5 см с признаками лечебного патоморфоза, в его задних отделах выявлялся участок до 1,0 см, подозрительный в отношении остаточной опухоли. Узел в S8 увеличился до 4,2 × 3,5 см (рис. 1) в S5 стал определяться узел до 1,3 см.

В дальнейшем лечении в Германии пациенту было отказано, была предложена симптоматическая терапия. Больной обратился в НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина.

С 26.05.14 по 30.05.14 был проведен курс СРТ на метастатические очаги в S5 и S8 печени, РОД 6 Гр пять раз в неделю, СОД 30 Гр (рис. 2).

По данным МРТ от июля 2014 года были визуализированы три опухолевых узла с незначительно выраженной васкуляризацией, размеры которых существенно не изменились: в S2–3 до 3,6 см, в S8 — до 3,8 см, в S5 — до 1,4 см. Зафиксирован эффект от лечения в виде стабилизации.

По данным МРТ от октября 2014 года размеры ранее определяемого опухолевого узла в S2–3 несколько увеличились до 4,4 × 3,5 см (рис. 3), при этом было отмечено появление участков накопления контрастного вещества по левой полуокружности опухолевого узла, а структура узла стала более неоднородной.

Очаг в S5 — прежних размеров и формы (до 1,5 см), однако было отмечено некоторое увеличение степени его контрастирования в артериальную фазу исследования. Опухолевый узел в поддиафрагмальных отделах S8 сохранил свои размеры (до 4,3 × 3,8 см при ретроспективной оценке) и форму, при этом структура его стала более неоднородной, а при внутривенном контрастировании отмечается равномерное умеренное усиление от артериальной фазы к отсроченной.

С 26.11.14 по 02.12.14 был проведен курс СРТ на опухолевый узел в S2–3 печени, РОД 6 Гр пять раз в неделю, СОД 30 Гр (рис. 4).

По данным МРТ от февраля 2015 года размеры очага в S2–3 печени составляли 3,5 × 3,0 см, структура его стала более однородной, по передней полуокружности сохраняются единичные участки накопления контрастного препарата. Опухолевый узел в поддиафрагмальных отделах S8 уменьшился до 3,8 × 3,5 см (рис. 5), но появились признаки неравномерного и интенсивного накопления контрастного препарата в артериальную фазу исследования. Очаг в S5 до 1,5 см, без динамики. Отмечается увеличение размеров узлового об-

разования в мягких тканях передней брюшной стенки с  $1,4 \times 0,7$  до  $1,8 \times 1,5$  см (при ретроспективной оценке).

По данным МРТ от мая 2015 года размеры очага в S2–3 печени составляли  $3,3 \times 2,8$  см (рис. 6), структура его стала сравнительно однородна, по передней полуокружности сохранялись единичные мелкие участки накопления контрастного препарата в артериальную фазу исследования. Опухолевый узел в поддиафрагмальных отделах S8 до  $4,0 \times 3,5$  см, степень контрастирования — без динамики, однако по его правой полуокружности стал визуализироваться единичный гиперинтенсивный очажок до 1,0 см. Очаг в S5 до 1,2 см. Было отмечено увеличение размеров узлового образования в мягких тканях передней брюшной стенки до  $2,5 \times 2,3$  см.

Цитологическое исследование (узел в мягких тканях передней брюшной стенки): метастатический гепатоцеллюлярный рак (трабекулярный вариант, G3 по Edmondson & Steiner).

С 22.06.15 по 26.06.15 был проведен курс СРТ, опухолевое образование в мягких тканях передней брюшной стенки, РОД 6 Гр пять раз в неделю, СОД 30 Гр.

В дальнейшем пациент наблюдался по месту жительства, данных обследований не предоставлял. Со слов пациента и из присылаемых им описаний МРТ (последнее в апреле 2016 года), размеры подвергнутых СРТ образований в печени и мягких тканей передней брюшной стенки не увеличивались, особенности контрастирования данных образований диагностами по месту жительства не интерпретировались. Также в течение времени наблюдения не было отмечено значимых отрицательных изменений в клиническом и биохимическом анализах крови в сравнении с показателями анализов до начала лучевого лечения и не были зафиксированы очевидные признаки снижения функции печени в сравнении с периодом до начала лечения. При последнем звонке в июне 2016 года пациент сообщил об ухудшении самочувствия, далее контакт с пациентом и его родственниками был утрачен.

## Заключение

Приведенный клинический пример является показательным с точки зрения эффективности и переносимости

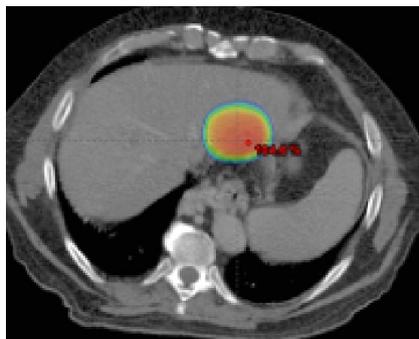


Рисунок 4. Распределение дозы при втором курсе ЭСАТ на опухолевый узел в S2–3 печени.

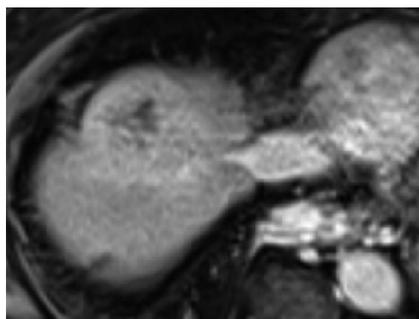


Рисунок 5. Опухолевый узел в S8 печени по данным МРТ после курса СРТ.

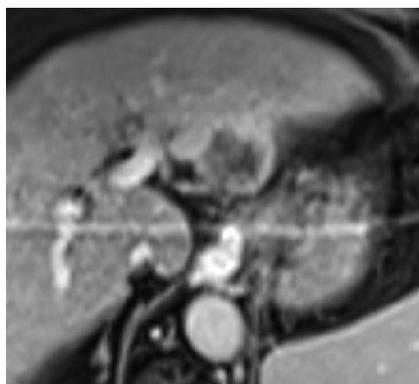


Рисунок 6. Опухолевый узел в S2–3 печени по данным МРТ после курса СРТ.

СРТ у больных ГЦР. Прогрессирование процесса после ТАХЭ и отсутствие перспектив лечения ввиду тяжелой сопутствующей патологии (в том числе устойчивой тромбоцитопении) обрекли этого больного на скорую реализацию неблагоприятного прогноза его болезни. Принятие решения о проведении курса СРТ было трудным ввиду вышесказанных причин, а также высокой вероятности развития лучевых повреждений паренхимы печени с учетом нарушения ее функции, поэтому СРТ дважды выполнялась по сути в паллиативном варианте с низкими разовыми (6 Гр) и суммарными (30 Гр) очаговыми дозами. Можно дискутировать об окон-

чательном эффекте лучевой терапии в случае данного пациента, учитывая меняющийся характер накопления подвергнутыми СРТ очагами контрастного препарата, однако за 23 и 17 месяцев, прошедших с момента выполнения соответственно первого и второго курсов СРТ, достоверные признаки увеличения размеров опухолей выявлены не были. Стоит отметить и технические трудности, с которыми мы столкнулись при проведении лечения: асцит является относительным противопоказанием для выполнения столь агрессивного и высокоточного метода, которым является СРТ, из-за его способности приносить анатомические изменения в область лучевого воздействия. Таким образом, паллиативная СРТ является эффективным методом лечения у больных с прогрессирующим ГЦР, обладая высокой точностью и относительной безопасностью и может быть успешно применена у пациентов на поздней стадии заболевания.

## Список литературы

1. El-Serag H. B. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2012; 142 (6): 1264–1273. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.12.061.
2. Meyer J., Sheffer T. E. Radiation Therapy for Liver Tumors. Springer. 2017. p. 180.
3. Belghiti J, Kianmanesh R. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma. *HPB: Official J Int Hepato Pancreato Biliary Assoc.* 2005; 7 (1): 42–49. DOI: 10.1080/13651820410024067.
4. Lam V. W., Ng K. K., Chok K. S., Yuen J., Tung J., Tso W. K., Fan S. T., Poon R. T. Risk factors and prognostic factors of local recurrence after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma. *J Am Coll Surg.* 2008; 207 (1): 20–29. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2008.01.020.
5. Sherman M., Burak K., Maroun J., Metrakos P., Knox J. J., Myers R. P., Guindi M., Porter G., Kachura J. R., Rasuli P., Gill S., Ghali P., Chaundhury P., Siddiqui J., Valenti D., Weiss A., Wong R. Multidisciplinary Canadian consensus recommendations for the management and treatment of hepatocellular carcinoma. *Curr Oncol.* 2011; 18 (5): 228–240.
6. Goldberg S. N., Hahn P. F., Tanabe K. K., Mueller P. R., Schima W., Athanasoulis C. A., Compton C. C., Solbiati L., Gazelle G. S. Percutaneous radiofrequency tissue ablation: does perfusion-mediated tissue cooling limit coagulation necrosis? *J Vasc Interv Radiol.* 1998; 9 (Pt 1): 101–111.
7. Head H. W., Dodd G. D. 3rd, Dalrymple N. C., Prasad S. R., El-Merhi F. M., Freckleton M. W., Hubbard L. G. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatic tumors against the diaphragm: frequency of diaphragmatic injury. *Radiology.* 2007; 243 (3): 877–884. DOI: 10.1148/radiol.2433060157.
8. Stigliano R., Marelli L., Yu D., Davies N., Patch D., Burroughs A. K. Seeding following percutaneous ablation of hepatocellular carcinoma. What is the risk and the outcome? Seeding risk for percutaneous

- approach of HCC. *Cancer Treat Rev.* 2007; 33 (5): 437–447. DOI: 10.1016/j.ctrv.2007.04.001.
9. Bruix J., Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology.* 2011; 53 (3): 1020–1022. DOI: 10.1002/hep.24199.
  10. NCCN Guidelines Version 1. 2018. Hepatocellular Carcinoma.
  11. Ben-Josef E., Normolle D., Ensminger W. D., Walker S., Tatro D., Ten Haken R. K., Knol J., Dawson L. A., Pan C., Lawrence T. S. Phase II trial of high-dose conformal radiation therapy with concurrent hepatic artery floxuridine for unresectable intrahepatic malignancies. *J Clin Oncol.* 2005; 23 (34): 8739–8747. DOI: 10.1200/JCO.2005.01.5354.
  12. Liu M. T., Li S. H., Chu T. C., Hsieh C. Y., Wang A. Y., Chang T. H., Pi C. P., Huang C. C., Lin J. P. Three-dimensional conformal radiation therapy for unresectable hepatocellular carcinoma patients who had failed with or were unsuited for transcatheter arterial chemoembolization. *Jpn J Clin Oncol.* 2004; 34 (9): 532–539.
  13. Liang S. X., Zhu X. D., Lu H. J., Pan C. Y., Li F. X., Huang Q. F., Wang A. Y., Chen L., Fu X. L., Ji-ang G. L. Hypofractionated three-dimensional conformal radiation therapy for primary liver carcinoma. *Cancer.* 2005; 103 (10): 2181–2188. DOI: 10.1002/cncr.21012.
  14. Kim T. H., Kim D. Y., Park J. W., Kim Y. I., Kim S. H., Park S. H., Lee W. J., Park S. J., Hong E. K., Kim C. M. Three-dimensional conformal radiotherapy of unresectable hepatocellular carcinoma patients for whom transcatheter arterial chemoembolization was ineffective or unsuitable. *Am J Clin Oncol.* 2006; 29 (6): 568–575. DOI: 10.1097/JCO.0000239147.60196.11.
  15. Seong J., Lee I. J., Shim S. J., Lim D. H., Kim T. H., Kim J. H., Jang H. S., Kim M. S., Chie E. K., Kim J. H., Nam T. K., Lee H. S., Han C. J. A multicenter retrospective cohort study of practice patterns and clinical outcome on radiotherapy for hepatocellular carcinoma in Korea. *Liver Int.* 2009; 29 (2): 147–152. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2008.01873.x.
  16. Bibault J. E., Dewas S., Vautravers-Dewas C., Hollebecque A., Jarraia H., Lacomberie T., Lartigau E., Mirabel X. Stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma: prognostic factors of local control, overall survival, and toxicity. *PLoS ONE.* 2013; 8 (10): e77472. DOI: 10.1371/journal.pone.0077472.
  17. Bujold A., Massey C. A., Kim J. J., Brierley J., Cho C., Wong R. K., Dinniwel R. E., Kassam Z., Ringash J., Cummings B., Sykes J., Sherman M., Knox J. J., Dawson L. A. Sequential phase I and II trials of stereotactic body radiotherapy for locally advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol.* 2013; 31 (13): 1631–1639. DOI: 10.1200/JCO.2012.44.1659.
  18. Huertas A., Baumann A. S., Saunier-Kubs F., Salleron J., Oldrini G., Croise-Laurent V., Barraud H., Avav A., Bronowicki J. P., Peiffert D. Stereotactic body radiation therapy as an ablative treatment for inoperable hepatocellular carcinoma. *Radiother Oncol.* 2015; 115 (2): 211–216. DOI: 10.1016/j.radonc.2015.04.006.
  19. Jang W. I., Kim M. S., Bae S. H., Cho C. K., Yoo H. J., Seo Y. S., Kang J. K., Kim S. Y., Lee D. H., Han C. J., Kim J., Park S. C., Kim S. B., Cho E. H., Kim Y. H. High-dose stereotactic body radiotherapy correlates increased local control and overall survival in patients with inoperable hepatocellular carcinoma. *Radiother Oncol.* 2013; 8: 250. DOI: 10.1186/1748-717X-8-250.
  20. Sanuki N., Takeda A., Oku Y., Mizuno T., Aoki Y., Eriguchi T., Iwabuchi S., Kunieda E. Stereotactic body radiotherapy for small hepatocellular carcinoma: a retrospective outcome analysis in 185 patients. *Acta Oncol.* 2014; 53 (3): 399–404. DOI: 10.3109/0284186X.2013.820342.
  21. Yamashita H., Onishi H., Murakami N., Matsumoto Y., Matsuo Y., Nomiya T., Nakagawa K.; Japanese Radiological Society multi-institutional SBRT study group (JRS-SBRTSG). Survival outcomes after stereotactic body radiotherapy for 79 Japanese patients with hepatocellular carcinoma. *J Radiat Res.* 2015; 56 (3): 561–567. DOI: 10.1093/jrr/rru130.
  22. Yoon S. M., Lim Y. S., Park M. J., Kim S. Y., Cho B., Shim J. H., Kim K. M., Lee H. C., Chung Y. H., Lee Y. S., Lee S. G., Lee Y. S., Park J. H., Kim J. H. Stereotactic body radiation therapy as an alternative treatment for small hepatocellular carcinoma. *PLoS ONE.* 2013; 8 (11): e79854. DOI: 10.1371/journal.pone.0079854.
  23. Wahl D. R., Stenmark M. H., Tao Y., Pollom E. L., Caoili E. M., Lawrence T. S., Schipper M. J., Feng M. Outcomes After Stereotactic Body Radiotherapy or Radiofrequency Ablation for Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Oncol.* 2016; 34 (5): 452–459. DOI: 10.1200/JCO.2015.61.4925.
  24. Sapir E., Tao Y., Schipper M. J., Bazzi L., Novelli P. M., Devlin P., Owen D., Cuneo K. C., Lawrence T. S., Parikh N. D., Feng M. Stereotactic Body Radiotherapy as an Alternative to Transarterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017; 100 (1): 122–130. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2017.09.001.
  25. Seong J., Koom W. S., Park H. C. Radiotherapy for painful bone metastases from hepatocellular carcinoma. *Liver Int.* 2005; 25 (2): 261–265. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2005.01094.x.
  26. Soliman H., Ringash J., Jiang H., Singh K., Kim J., Dinniwel R., Brade A., Wang R., Brierley J., Cummings B., Zimmermann C., Dawson L. A. Phase II trial of palliative radiotherapy for hepatocellular carcinoma and liver metastases. *J Clin Oncol.* 2013; 31 (31): 3980–3986. DOI: 10.1200/JCO.2013.49.9202.

**Для цитирования.** Назаренко А. В., Ткачев С. И., Алиева С. Б., Романов Д. С., Медведева Б. М., Сагайдак И. В., Болдырева В. А., Быкова Ю. Б., Зайченко О. С., Федосеенко Д. И., Медведев С. В. Современные методики дистанционной лучевой терапии в лечении больных гепатоцеллюлярным раком // Медицинский алфавит. Серия «Диагностика и онкотерапия». — 2019. — Т. 1. — 10 (385). — С. 29–34.

## Страховщики возьмут под контроль качество оказания онкологической помощи

С начала этого года страховые медицинские организации берут на себя функции контроля за оказанием медицинской помощи, проведения экспертизы качества медицинской помощи при лечении онкологических заболеваний и информационного сопровождения пациентов.

Об этом говорилось на XI форуме «Движения против рака», прошедшем 12 марта в Общественной палате РФ. Главной темой форума, собравшего представителей органов власти, медицинского и страхового сообществ, стало обсуждение вопроса реализации федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями». Проект является одним из наиболее значимых в рамках нацпроекта «Здравоохранение», на его реализацию выделено 969 млрд рублей.

На основании письма Федерального фонда обязательного медицинского страхования (ФФОМС) от 30.08.2018 № 10868/30/и страховым медицинским организациям в лице страховых представителей третьего уровня поручено заниматься контролем за соблюдением сроков лечения новообразований с момента их выявления до постановки диагноза, за определением стадии онкологического заболевания и выбором метода лечения, за степенью

достижения запланированного результата при проведении химиотерапии.

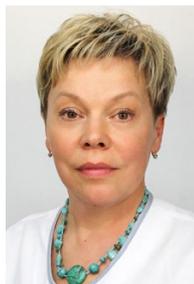
Целями внедрения контроля за оказанием онкологической помощи со стороны страховых медицинских организаций являются своевременное выявление новообразований на ранних клинических стадиях и предотвращение прогрессирования онкологического заболевания.

Также одной из функций страховых компаний с 2019 года стало информационное сопровождение пациентов с онкологическими заболеваниями. «Информационное сопровождение позволяет своевременно информировать пациента о его правах, о сроках медицинской помощи и тех препаратах, которые он может получать по ОМС, а также формировать у него приверженность лечению» — сказал Дмитрий Кузнецов, вице-президент ВСС.

Как сообщил Дмитрий Кузнецов, за последний год более 150 тыс. обращений в крупные страховые компании

касались вопросов оказания медицинской помощи при онкологических заболеваниях. Это чуть более 5,0% от общего числа обращений (3,1 млн). При этом при проведении экспертизы качества медицинской помощи, оказанной пациентам с онкопатологией, в 44,3% случаев выявлялись нарушения, из которых почти в половине (48,2%) случаев выявлялись нарушения порядков и стандартов, создающие риск прогрессирования онкозаболеваний, а почти в трети (27,9%) — нарушения, приводящие к прогрессированию злокачественных новообразований и появлению новых заболеваний. «Реализация единых принципов сопровождения и экспертизы, разработанных ФФОМС, приведет к значительному улучшению качества предоставляемой медицинской помощи онкологическим пациентам, будет способствовать осуществлению федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями»», — заключил он.

## Коррекция анемии: выполняем ли мы клинические рекомендации?



И. А. Королева

**И. А. Королева**, д.м.н., проф. кафедры клинической медицины последипломного образования

**М. В. Копп**, д.м.н., проф. кафедры клинической медицины, врач-онколог

**А. М. Королева**, врач-онколог многопрофильной клиники

ЧУ ООВО «Медицинский университет „РЕАВИЗ“», г. Самара

### Correction of anemia: do we follow clinical guidelines?

I. A. Koroleva, M. V. Kopp, A. M. Koroleva

Medical University 'REAVIZ', Samara, Russia

#### Резюме

Наблюдательное исследование 228 пациентов с анемией при злокачественных новообразованиях (АЗН). 192 пациента получали химиотерапию, 16 — гормонотерапию, 20 — таргетную терапию. У 118 больных анемия была расценена как железодефицитная. 49,1% больных терапия АЗН была назначена онкологом, 50,9% назначение терапии проводили врачи других специальностей. 51,7% больных получали пероральные препараты железа для коррекции АЗН, 42,6% не получали никакой терапии АЗН. У 43,2% больных был отложен хотя бы один цикл химиотерапии по причине АЗН. Назначение 67 больным монотерапии железа карбоксимальтозатом 500–1000 мг один раз в неделю, позволило за 14 дней увеличить уровень гемоглобина на 16,2 [4,0–19,1] г/л.

**Ключевые слова:** анемия при злокачественных новообразованиях (АЗН), внутривенные препараты железа, железа карбоксимальтозат, эритропоэстимулирующие препараты (ЭСП).

#### Summary

It is an observational study of 228 patients with cancer and chemotherapy-induced anaemia (CIA). 192 patients received chemotherapy, 16 patients — hormone therapy, 20 patients — target therapy. In 118 patients with CIA were considered as iron deficiency. 49.1% of patients with therapy was prescribed by an oncologist, 50.9% of the therapy was administered by physician of other specialties. 51.7% of patients received oral iron for the correction of CIA, 42.6% patients did not receive any therapy of CIA. In 43.2% of patients, at least one cycle of chemotherapy was postponed due to CIA. The appointment of the 67 patients monotherapy ferric carboxymaltose 500–1000 mg once a week, has allowed 14 days to increase the level of hemoglobin 16.2 [4.0–19.1] g/L.

**Key words:** cancer-and chemotherapy-induced anaemia (CIA), intravenous iron, ferric carboxymaltose, erythropoiesis-stimulating agents (ESAs).

#### Введение

Анемия является одним из наиболее часто встречающихся симптомов при распространенных злокачественных опухолях. Анемия при злокачественных новообразованиях (АЗН) относится по Международной классификации болезней (МКБ-10) к болезням крови, кроветворных органов и отдельным нарушениям, вовлекающим иммунный механизм (раздел III) под кодом D63.0 «Анемия при новообразованиях». АЗН определяется как снижение концентрации гемоглобина (Hb) ниже нормального значения (обычно 120 г/л) и может быть обусловлена как наличием самой опухоли, так и ее лечением [1]. При этом может также наблюдаться снижение числа эритроцитов или гематокрита ниже нормального уровня. Различают степени тяжести анемии: слабую (Hb = 100–119 г/л), среднюю (Hb = 80–99 г/л), тяжелую (Hb < 80 г/л).

Анемия различной степени тяжести выявляется у 30–90% больных различными злокачественными новообразованиями [2]. В исследовании European Cancer Anaemia Survey (n = 15367), у 49% пациенток с опухолями женских половых органов анемия выявлялась уже в момент постановки диагноза [3].

Говоря о патофизиологии АЗН, можно выделить три основных механизма: 1) уменьшение продукции полноценных эритроцитов, 2) увеличение деструкции эритроцитов, 3) кровопотерю. Несомненно, АЗН полиэтиологична, прежде всего причинами анемии являются кровопотеря,

поражение костного мозга опухолью, дефицит железа, дефицит эритропоэтина, вызванный заболеванием почек, цитостатическая терапия и др. [4]. Под воздействием опухолевого процесса происходит увеличение концентрации цитокинов (фактора некроза опухоли, интерферона- $\gamma$ , интерлейкина-1) и, как следствие, подавление выработки эритропоэтина. Медиаторы воспаления снижают время жизни эритроцита со 120 до 90–60 дней [5, 6]. Дополнительный непрямой вклад в развитие АЗН могут давать дефицит питания, вызванный снижением аппетита, иммуноопосредованный гемолиз, нарушения коагуляции и др. Важно понимать, что у одного и того же пациента АЗН может быть вызвана одновременно несколькими причинами.

Отдельными авторами предпринималась попытка разделить АЗН на опухолевую анемию и анемию, индуцированную химиотерапией. Грань повести трудно, так как химиотерапия предполагает длительное лечение с перерывами, которые могут быть обусловлены как достижением ответа, так и неприемлемой токсичностью. Анемия, выявленная у пациента, в период без химиотерапии может быть вызвана и самой опухолью, и быть последствием влияния цитостатика. С другой стороны, на фоне противоопухолевой терапии причиной АЗН может быть как опухоль, так и химиопрепарат [7].

При проведении химиотерапии анемия развивается вследствие миелосупрессии, нарушения факторов гемопо-

эза, в том числе эритропоэтина, вырабатываемого почками. Механизм развития анемии за счет нефротоксичности характерен, прежде всего, для препаратов платины [8, 9].

Наиболее часто анемия регистрировалась в исследованиях, в которые включались больные раком легкого и гинекологическими опухолями, при которых используются препараты платины [3]. Платиносодержащие режимы терапии, обычно применяемые при терапии рака легкого, яичников, опухолей головы и шеи, хорошо изучены, для них показано комбинированное воздействие на эритропоэз: прямое действие на костный мозг и опосредованное за счет почечной токсичности [10]. Большую роль в развитии анемии играет число циклов химиотерапии. Так, было продемонстрировано, что если частота развития анемии на одном цикле химиотерапии составила 19,5%, то на пятом цикле анемия уже наблюдалась у 46,7% больных [3].

Лучевая терапия на значительную площадь костей скелета также может вызывать анемию. Так, в ретроспективном анализе терапии 210 пациентов, которым проводилось краниоспинальное облучение, у 33% больных развилась гематологическая токсичность 3–4-й степени [11].

Таргетные препараты также оказывают важное влияние на эритропоэз. Например, почти у 90% пациентов с гастроинтестинальными стромальными опухолями развивается анемия различной степени тяжести во время терапии иматинибом, в том числе у 10% анемия 3–4-й степени тяжести [12]. Монотерапия сунитинибом метастатического рака почки приводит к развитию клинически значимой анемии у 26% больных [13].

Иммуноонкологические препараты также могут индуцировать анемию, хотя опубликованные данные в настоящее время довольно скудные [14]. Опубликованы описания нескольких случаев развития аутоиммунной гемолитической анемии при терапии антиPD-1 и антиCTLA4 препаратов [15–19].

Анемия является прогностическим фактором меньшей продолжительности жизни больных злокачественными новообразованиями по сравнению с больными, имеющими нормальный уровень гемоглобина [20]. Уровень гемоглобина влияет и на результаты лечения, так как эффективность химиотерапии и лучевой терапии выше при хорошем кислородном насыщении тканей [21, 22].

АЗН вовлекает в патологический процесс практически все системы организма. Утомляемость и слабость, которую врачи часто расценивают как симптом диссеминированной опухоли, чаще всего является симптомом АЗН, также наблюдаются тахикардия, тахипноэ, гипотензия. Исследование N. Vogelzang и соавт. у группы из 419 пациенток с различными онкологическими заболеваниями, выбранных случайно из 100 тысяч домохозяек при телефонном опросе, показало, что 78% больных испытывали утомляемость в процессе болезни и лечения. Более того, 61% пациенток отмечали, что утомляемость была основным симптомом, ухудшающим повседневную жизнь [23]. Влияние анемии на качество жизни пациентов было подтверждено клиническими исследованиями. В исследовании (n = 2289) по терапии АЗН на фоне противоопухолевой

химиотерапии эпоэтином альфа было продемонстрировано, что эффективная коррекция анемии при использовании рекомбинантного эпоэтина достоверно улучшала качество жизни больных ( $p < 0,001$ ) [24]. Опросник для оценки влияния АЗН на качество жизни пациента FACT-An является общепринятым инструментом для оценки качества жизни при изучении терапии анемии [25].

Наиболее часто АЗН является железодефицитной [26]. Для диагностики анемии при сборе анамнеза необходимо оценить возможность наследственной анемии или гемоглобинопатии, характер и длительность цитостатической терапии, наличие острого или хронического кровотечения, хронические воспалительные заболевания почек, наличие аутоиммунных заболеваний. Кроме общего анализа крови, необходима оценка показателей обмена железа: содержание сывороточного ферритина, насыщение сывороточного трансферрина железом [1, 26].

Для коррекции АЗН при проведении химиотерапии рекомендованы гемотрансфузии, эритропоэстимулирующие препараты (ЭСП) и препараты железа.

Проведение гемотрансфузий на территории Российской Федерации регламентируется приказом Минздрава РФ № 363 от 25.11.2002 «Об утверждении инструкции по применению компонентов крови». Согласно данной инструкции показанием к переливанию эритроцитарной массы является потеря 25–30% объема циркулирующей крови, сопровождающаяся снижением уровня гемоглобина ниже 70–80 г/л, снижением гематокрита ниже 25% и выраженными циркуляторными нарушениями. Введение донорских переносчиков газов крови направлено на восполнение объема циркулирующих эритроцитов и поддержание нормальной кислородтранспортной функции крови при анемии. Эффективность переливания переносчиков газов крови, о которой можно судить по уменьшению одышки, тахикардии, повышению уровня гемоглобина, зависит от исходного состояния пациента, уровня гемоглобина. Переливание одной единицы эритроцитарной массы (т.е. количества эритроцитов из одной кроводачи объемом 450 мл) повышает, как правило, уровень гемоглобина примерно на 10 г/л и уровень гематокрита на 3% [27]. Тактика введения переносчиков газов крови безусловна при острой постгеморрагической анемии (например, после кровотечения из опухоли). Переливание эритроцитарной массы при АЗН связано, с одной стороны, с рядом организационных проблем, а с другой стороны — с тем, что у целого ряда пациентов уровень гемоглобина составляет 85–100 г/л, что является недостаточным (согласно действующей инструкции) для назначения гемотрансфузии, но значительно влияет на состояние больного. Кроме того, у пациентов с хронической анемией данное состояние может клинически проявляться (тахикардия, тахипноэ, обмороки и т.д.), а может протекать почти бессимптомно (утомляемость выявляется только при тщательном расспросе больного), последнее характерно для молодых пациентов без сопутствующей патологии.

Альтернативным методом коррекции анемии является назначение ЭСП в монотерапии или в комбинации с препаратами железа [1, 26]. Применение ЭСП позволяет уменьшить число гемотрансфузий и предотвра-

тить потенциальные осложнения гемотрансфузий. Эта единственная польза ЭСП для пациентов была показана в систематических обзорах [28, 29]. Применение ЭСП показано только больным, получающим химиотерапию [1, 26]. В пяти мета-анализах было показано увеличение относительного риска тромботических осложнений при терапии ЭПС [28, 30–33].

Прием препаратов железа рекомендован при использовании эритропоэтинов при дефиците железа. Рекомендуется перед началом лечения и затем в процессе терапии проверять уровень железа, трансферрина, ферритина. Дефицит железа может быть одной из причин отсутствия ответа на терапию ЭСП [34]. К сожалению, пероральные препараты железа плохо всасываются на фоне воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта или при хронических болезнях почек. Тем не менее высокие дозы пероральных препаратов железа вызывают гастроинтестинальную токсичность, что в ряде случаев приводит к отказу больных от терапии. Внутривенное введение препаратов железа рекомендовано как стандартная терапия [1, 26]. В рандомизированных контролируемых исследованиях было показано увеличение ответа на терапию эритропоэтинами при одновременном внутривенном введении препаратов железа (использовался глюконат или сахарат железа) по сравнению с группой пациентов, получавших железо внутрь или без приема железа [35–37]. При этом целевой уровень гемоглобина был достигнут при применении внутривенного введения препарата железа у 73 % больных против 45 % пациентов при пероральном приеме препаратов железа и 41 % больных, получающих эритропоэтин альфа без препаратов железа [37]. При использовании дарбепоэтина одновременное внутривенное введение препаратов железа позволило достичь целевого уровня гемоглобина у 86 % больных [35]. Мета-анализ 11 клинических исследований ( $n = 1681$ ) показал, что добавление внутривенного препарата железа к ЭСП значительно увеличивает ответ на терапию без увеличения нежелательных явлений и влияния на смертность [38].

В настоящее время в клинической практике Российской Федерации доступны три препарата железа для внутривенного введения: железа (III) гидроксид декстран, железа (III) гидроксидсахарозный комплекс, карбоксимальтозат железа. Все внутривенные препараты железа являются коллоидными растворами и состоят из гидроксида железа (III) и стабилизирующей карбогидратной оболочки. Внутривенное введение препаратов железа в целом хорошо переносится. Для комплекса с декстраном и гидроксид сахарозного комплекса необходимо введение тестовой дозы, так как возможно развитие аллергической реакции. Тяжелые анафилактические реакции описаны для комплекса гидроксида железа с низкомолекулярным декстраном. Не рекомендуется введение препаратов железа на фоне продолжающихся инфекционных заболеваний и в дни введения химиопрепаратов [1]. Следует отметить, что все препараты железа могут увеличивать риск кардиоваскулярных осложнений. Железа карбоксимальтозат показал высокую эффективность у пациентов, которые не отвечали на пероральные препараты железа [39].

С практической точки зрения представляет интерес наблюдательное исследование Т. Steinmetz с соавт. В исследовании были включены 619 больных различными злокачественными опухолями, которым с целью коррекции анемии вводили только железа карбоксимальтозат в суммарной дозе от 600 до 1500 мг и 46 больных, которые получали железа карбоксимальтозат и ЭСП. Авторами было показано, что увеличение уровня гемоглобина при назначении одного железа карбоксимальтозата составило 1,4 г/дл [0,2–2,3], а при назначении железа карбоксимальтозата в сочетании с ЭСП — 1,5 г/дл [0,7–2,4 г/дл]. У 233 больных, которым были под последующим наблюдением, сохранялся уровень  $Hb > 11$  г/дл в течение 5 недель [40]. Во втором наблюдательном исследовании были проанализированы результаты терапии железа карбоксимальтозатом 367 пациентов с АЗН. Большинство пациентов получило одно введение железа карбоксимальтозата (69,2 %) без введения ЭСП (ЭСП — 64,3 %). Медиана суммарной дозы железа составляла 1000 мг на пациента. У пациентов, получавших только железа карбоксимальтозат и железа карбоксимальтозат в сочетании с ЭСП был выявлен близкий уровень прироста уровня гемоглобина (1,3 [0,4–2,1] г/дл и 1,4 [0,4–2,5] г/дл соответственно). Серьезных нежелательных реакций и реакций гиперчувствительности не было зарегистрировано [41].

Действующие клинические рекомендации по коррекции АЗН указывают на необходимость коррекции дефицита железа до начала терапии ЭСП, оптимальным является внутривенный путь введения [1, 26].

## Материалы и методы

Нами проанализирована терапия больных различными диссеминированными и распространенными злокачественными опухолями с АЗН. С июля 2016-го по ноябрь 2018 года на прием обратились 228 больных злокачественными опухолями с АЗН. Женщин было 136 (59,6%), мужчин — 92 (40,4%). Медиана возраста больных составила 55 лет (32–76 лет). Степени тяжести анемии оценивались согласно рекомендациям RUSSCO: слабая ( $Hb = 100–119$  г/л), средняя ( $Hb = 80–99$  г/л), тяжелая ( $Hb < 80$  г/л). Пациентам выполняли следующие лабораторные исследования: общий анализ крови, ферритин, насыщение трансферрина железом. Всем пациентам была назначена терапия АЗН. Прошли назначенную терапию и контрольное обследование 86 пациентов, была назначена терапия АЗН. В качестве препарата железа использовался железа карбоксимальтозат 500–1000 мг один раз в неделю.

## Результаты

В момент обращения на консультацию все пациенты находились в процессе противоопухолевой терапии, большинство из них получали химиотерапию (рис. 1). Из 192 пациентов, получающих цитостатическую терапию, 117 больным проводились различные режимы на основе препаратов платины. Это наблюдение было ожидаемым, так как именно препараты платины наиболее часто вызывают развитие АЗН как за счет прямого миелосупрессивного действия, так и за счет нефротоксичности. 16 больных

### Противоопухолевая терапия

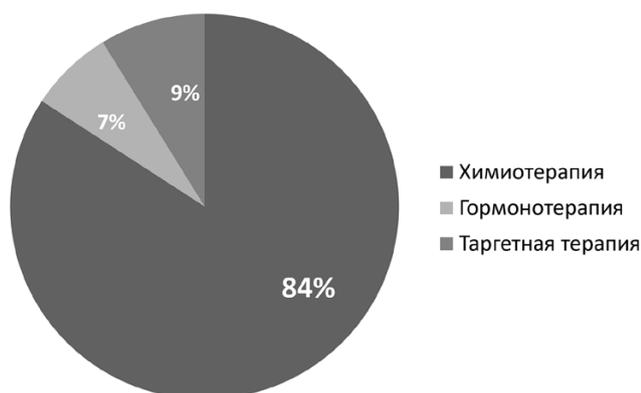


Рисунок 1. Противоопухолевая терапия, в процессе которой у больных развилась АЗН (n = 228).

с АЗН на фоне гормонотерапии получали данный вид терапии по поводу диссеминированного рака предстательной железы, и нам представляется, что наибольший вклад в развитие АЗН у этих больных внесло поражение костного мозга.

Нами проведен анализ степени выраженности анемии в зависимости от локализации опухоли (табл. 1) Наиболее часто АЗН наблюдалась у больных раком яичников и раком легкого. Доля пациентов с различными опухолями желудочно-кишечного тракта составила 32%. Наиболее часто выявлялась слабая степень анемии — 130 (57%) больных. АЗН тяжелой степени в момент обращения была лишь у 17

(7%) пациентов. В группе больных с АЗН тяжелой степени при сборе анамнеза 6 больных немелкоклеточным раком легкого, получавшим противоопухолевую химиотерапию, указали на наличие кровохарканья в течение относительно длительного времени, а у 4 пациентов с опухолями желудка (3 — рак желудка, 1 — ГИСО) в анамнезе имелись данные об эпизоде желудочного кровотечения. У 5 больных раком предстательной железы с тяжелой АЗН имели место множественные метастазы в кости.

В момент обращения лишь 23 (10,1%) пациента с АЗН слабой степени тяжести не предъявляли никаких жалоб, связанных с анемией (табл. 2). Наиболее частой жалобой пациентов была утомляемость, ее отмечали 205 (89,9%) больных.

Кроме этого, пациентов беспокоили одышка и сердцебиение при небольшой физической нагрузке, сухость кожи. При сборе анамнеза отмечалось, что данные жалобы у пациентов были не менее 1 месяца до обращения на консультацию.

Пациенты обращались для проведения коррекции анемии к врачам различных специальностей (рис. 2). Поскольку подавляющее число больных получали цитостатическую химиотерапию, было бы логично предположить, что именно химиотерапевт будет заниматься коррекцией АЗН у большинства больных, но в реальной клинической практике терапию АЗН химиотерапевты назначали 27,2% больных, онкологи поликлиник — 21,9%, в остальных случаях — врачи других специальностей. К хирургу больные преимущественно обращались при

Таблица 1  
Степень тяжести АЗН в зависимости от локализации опухоли

Локализация опухоли	Степень тяжести АЗН			Всего
	Слабая	Средняя	Тяжелая	
Рак легкого	19	10	6	35
Рак желудка	10	8	3	21
ГИСО	4	1	1	6
Рак поджелудочной железы	16	11	2	29
Колоректальный рак	12	5	0	17
Рак яичников	17	21	0	38
Рак почки	8	6	0	14
Рак предстательной железы	14	12	5	31
Другие	30	7	0	37
Итого	130 (57%)	81 (36%)	17 (7%)	228

Таблица 2  
Жалобы пациентов в зависимости от степени тяжести АЗН

Локализация опухоли	Степени тяжести АЗН			n = 228
	Слабая n = 130	Средняя n = 81	Тяжелая n = 17	
Отсутствие жалоб	23 (17,6%)	0	0	23 (10,1%)
Утомляемость	107 (82,4%)	81 (100%)	17 (100%)	205 (89,9%)
Одышка при небольшой физической нагрузке	62 (47,6%)	80 (98,7%)	17 (100%)	159 (69,7%)
Сердцебиение при небольшой физической нагрузке	34 (26,1%)	45 (55,5%)	17 (100%)	96 (42,1%)
Сухость кожных покровов	36 (27,6%)	42 (51,8%)	17 (100%)	95 (41,6%)

признаках кровотечения или кровохаркания. Таким образом, половина больных АЗН обращались для назначения терапии АЗН не к онкологам.

В момент обращения не консультацию 97 (42,6%) пациентов не получали какой-либо терапии по поводу АЗН, у большинства из них АЗН была слабой степени тяжести, но менее 110 г/л. Большинство пациентов — 118 (51,7%) получали различные пероральные препараты железа в различных дозировках,

Средняя продолжительность приема препаратов железа внутрь составила 23 дня. Прием пероральных препаратов железа сопровождался гастроинтестинальной токсичностью: диарея I степени — 24 (20,3%) пациентов, боли в животе I степени — 26 (22%) пациентов, тошнота I степени — 13 (11%) пациентов. В целом препараты железа переносились удовлетворительно, прием не сопровождался более выраженной токсичностью, но ряд пациентов отмечали затруднения приема препаратов внутрь в течение 3–8 дней после введения цитостатиков. Восемью пациентам в течение последнего месяца проводились гемотрансфузии, 5 больных получали комбинацию внутривенных препаратов железа и ЭСП.

Анализ влияния АЗН на соблюдение интервалов между циклами химиотерапии в течение последних 6 месяцев показал, что при проведении режимов на основе препаратов платины более чем у половины больных был отложен хотя бы один цикл терапии в связи с АЗН (табл. 3) Среднее время откладывания начала цикла составило 12 с половиной дней, что, несомненно, повлияло на интенсивность дозового режима. При проведении бесплатиновых режимов химиотерапии врачам реже приходилось откладывать начало цикла, хотя бы один цикл был отложен у 28% больных, среднее время откладывания цикла составило 13 с половиной дней.

При оценке анемии 228 пациентов у 10 больных анемия была расценена как постгеморрагическая, а 118 больным был поставлен диагноз АЗН. У 118 пациентов анемия была железодефицитной с абсолютным дефицитом железа (ферритин < 100 нг/мл; насыщение трансферрина железом < 20%), из них у 105 больных имела место нормоцитарная анемия, а у 13 — микроцитарная.



Рисунок 2. Специальности врачей, к которым обращались пациенты для коррекции АЗН.

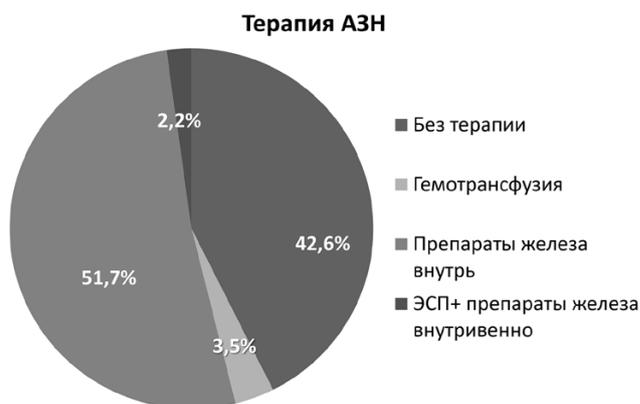


Рисунок 3. Терапия АЗН, которую получали пациенты в момент обращения в клинику.

Всем 228 больным были даны рекомендации по коррекции анемии. Получили терапию 86 больных (табл. 4), остальные пациенты продолжили ранее назначенную терапию. Семи пациентам с уровнем Hb < 70 г/л была проведена трансфузия эритроцитов, 12 больным была назначена терапия эпоэтином бета в сочетании с железом карбоксимальтозатом внутривенно. Железа карбоксимальтозат в качестве монотерапии был назначен 67 больным. Препарат вводился еженедельно в дозе 500–1000 мг в виде краткой 15-минутной внутривенной инфузии. Препарат хорошо переносился, нежелательных явлений не было.

Таблица 3  
Частота откладывания начала цикла химиотерапии в связи с АЗН

Режимы химиотерапии	n	Отложено начало хотя бы одного цикла терапии из-за АЗН в течение 6 мес.	Число дней, на которое был отложен цикл терапии
На основе препаратов платины	117	62 (52,9%)	12,5 ± 4,5
Бесплатиновые режимы	75	21 (28%)	13,5 ± 5,5
Всего	192	83 (43,2%)	

Таблица 4  
Терапия АЗН

Терапия АЗН	n
Железа карбоксимальтозат внутривенно 500 мг в неделю	67
Железа карбоксимальтозат внутривенно 500 мг + эпоэтин бета 30 000 МЕ раз в неделю	12
Гемотрансфузия (пациентам с Hb < 70 г/л)	7
Всего	86

При контрольном анализе через 14 дней среднее увеличение уровня гемоглобина составило 16,2 [4,0–19,1] г/л. Достигнутый уровень гемоглобина позволил не назначать пациентам ЭСП.

## Выводы

1. Влияние АЗН на качество лечения онкологических пациентов остается явно недооцененным. Коррекция АЗН проводится врачами самых разных специальностей или зачастую не проводится вообще.
2. Для коррекции АЗН в рутинной практике преимущественно используются пероральные, а не внутривенные препараты железа.
3. У ряда пациентов коррекция АЗН внутривенно железа карбоксимальтозатом была достаточной для коррекции анемии, и назначения ЭСП не потребовалось.
4. Необходима организация образовательных мероприятий для врачей разных специальностей по лечению анемии.
5. Представляется целесообразным более широкого внедрения введения внутривенных препаратов железа в условиях дневных стационаров поликлиник.

## Список литературы

1. Орлова Р. В., Гладков О. А., Жуков Н. В. и соавт. Практические рекомендации по лечению анемии при злокачественных новообразованиях // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2018 (том 8). С. 494–501.
2. Knight K, Wade S, Balducci L. Prevalence and outcomes of anemia in cancer: a systematic review of the literature. *Am J Med.* 2004 Apr 5; 116 Suppl. 7A: 11–26.
3. Ludwig H, Van Belle S, Barreff-Lee P. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer.* 2004 Oct; 40 (15): 2293–306.
4. Gilreath JA, Stenehjem DD, Rodgers GM. Diagnosis and treatment of cancer-related anemia. *Am J Hematol.* 2014 Feb; 89 (2): 203–212.
5. Means RT Jr. Pathogenesis of the anemia of chronic disease: a cytokine-mediated anemia. *Stem Cells* 1995; 13: 32–37.
6. Salvarini C, Casali B, Salvo D, et al. The role of interleukin-1, erythropoietin and red cell bound immunoglobulins in the anemia of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 9: 2414–2416.
7. Steensma D. P. Is Anemia of Cancer Different From Chemotherapy Induced Anemia? *J Clin Oncol.* 2008 Mar 1; 26 (7): 1022–1024.
8. Canaparo R, Casale F, Muntoni E, et al. Plasma erythropoietin concentration in patients receiving intensive platinum or nonplatinum chemotherapy. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 50: 146–153.
9. Pivot X, Guardiola E, Etienne M, et al. An analysis of potential factors allowing an individual prediction of cisplatin-induced anaemia. *Eur J Cancer* 2000; 36: 852–857.
10. Groopman JE, Itri LM. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. *J Natl Cancer Inst.* 1999 Oct 6; 91 (19): 1616–1634.
11. Jefferies S, Rajan B, Ashley S. Haematological toxicity of cranio-spinal irradiation. *Radiother Oncol.* 1998 Jul; 48 (1): 23–27.
12. Duffaud F, Lecesne A, Ray-Coquard I, et al: Erythropoietin for anemia treatment of patients with GIST receiving imatinib. *J Clin Oncol* 22, 2004 (suppl, abstr).
13. Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, et al: Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA* 295: 2006: 2516–2524.
14. Weber JS, Yang JC, Atkins MB, Disis ML. Toxicities of Immunotherapy for the Practitioner. *J Clin Oncol.* 2015 Jun 20; 33 (18): 2092–2099.
15. Palla AR, Kennedy D, Mosharraf H, Doll D. Autoimmune Hemolytic Anemia as a Complication of Nivolumab Therapy. *Case Rep Oncol.* 2016 Nov 7; 9 (3): 691–697.
16. Khan U, Ali F, Khurram MS et al. Immunotherapy-associated autoimmune hemolytic anemia. *J Immunother Cancer.* 2017 Feb 21; 5: 15.
17. Kong BY, Micklethwaite KP, Swaminathan S, et al. Autoimmune hemolytic anemia induced by anti-PD-1 therapy in metastatic melanoma. *Melanoma Res.* 2016 Apr; 26 (2): 202–204.
18. Schwab KS, Heine A, Weimann T et al. Development of Hemolytic Anemia in a Nivolumab-Treated Patient with Refractory Metastatic Squamous Cell Skin Cancer and Chronic Lymphatic Leukemia. *Case Rep Oncol.* 2016 Jun 27; 9 (2): 373–378.
19. Nair R, Gheith S, Nair SG. Immunotherapy-Associated Hemolytic Anemia with Pure Red-Cell Aplasia *N Engl J Med.* 2016 Mar 17; 374 (11): 1096–1097.
20. Wagner W, Hermann R, Hartlapp J. Prognostic value of hemoglobin concentrations in patients with advanced head and neck cancer treated with combined radio-chemotherapy and surgery. *Strahlentherapie und Onkologie* 2000; 176: 73–80.
21. Brizel DM, Sibley GS, Prosnitz LR, et al. Tumor hypoxia adversely affects the prognosis of carcinoma of the head and neck. *Int Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38 (2): 285–289.
22. Hockel M, Schlenger K, Hockel S et al. In: Vaupel P, Kelleher DK (eds): *Tumor Hypoxia.* Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft GmbH, 1999; 65–74.
23. Vogelzang NJ, Breitbart W, Cella D, Curt GA, Groopman JE, Horning SJ, et al. Patient, caregiver, and oncologist perceptions of cancer-related fatigue: results of a tripart assessment survey. *The Fatigue Coalition. Semin Hematol* 1997; 34: 4–12.
24. Demetri GD, Kris M, Wade J, Degos L, Cella D. Quality-of-life benefit in chemotherapy patients treated with epoetin alfa is independent of disease response or tumour type: results from a prospective community oncology study. *Procrit Study Group. J Clin Oncol* 1998; 16: 3412–3425.
25. Cella D. The Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia (FACT-An) Scale: a new tool for the assessment of outcomes in cancer anemia and fatigue // *Semin Hematol.* — 1997 — Vol. 34 (3 Suppl 2). — P. 13–19.
26. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Cancer- and Chemotherapy-Induced Anemia. Version 3. 2018 — August 3, 2018. [www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/anemia.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/anemia.pdf).
27. Приказ Минздрава РФ № 363 от 25.11.2002 «Об утверждении инструкции по применению компонентов крови». [www.transfusion.ru/doc/363.htm](http://www.transfusion.ru/doc/363.htm).
28. Tonelli M, Hemmelgarn B, Reiman T, et al. Benefits and harms of erythropoiesis-stimulating agents for anemia related to cancer: A meta-analysis. *CMAJ* 2009; 180: E62–71.
29. Shehata N, Walker I, Meyer R, et al. The use of erythropoiesis-stimulating agents in patients with non-myeloid hematological malignancies: A systematic review. *Ann Hematol* 2008; 87: 961–973.
30. Bennett CL, Silver SM, Djulbegovic B, et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. *JAMA* 2008; 299: 914–924.
31. Glaspy J, Crawford J, Vansteenkiste J, et al. Erythropoiesis-stimulating agents in oncology: A study-level meta-analysis of survival and other safety outcomes. *Br J Cancer* 2010; 102: 301–315.
32. Ludwig H, Crawford J, Osterbord A, et al. Pooled analysis of individual patient-level data from all randomized, double-blind, placebo-controlled trials of darbepoetin alfa in the treatment of patients with chemotherapy-induced anemia. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2838–2847.
33. Tonia T, Mettler A, Robert N, et al. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: CD003407.
34. Cavill I, et al. Iron and the anaemia of chronic disease: a review of strategic recommendations. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 731–737.
35. Bastit L, Vandebroek A, Allintas S, et al. Randomized, multicenter, controlled trial comparing the efficacy and safety of the darbepoethin alpha administered every 3 weeks with or without intravenous iron in patients with chemotherapy-induced anemia. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 1611–1618.
36. Pedrazzoli P, Farris A, Del Prete S, et al. Randomized trial of intravenous iron supplementation in patients with chemotherapy-related anemia without iron deficiency treated with darbepoetin alpha. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1619–1625.
37. Henry D.H, Dahl N.V, Auerbach M, et al. Intravenous ferric gluconate significantly improves response to epoetin alfa versus oral iron or no iron in anemic patients with cancer receiving chemotherapy. *Oncologist.* 2007; 12: 231–242.
38. Gaffer-Gvili A, Rozen-Zvi B, Vidal L, et al. Intravenous iron supplementation for the treatment of chemotherapy-induced anaemia — systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Acta Oncol.* 2013 Jan; 52 (1): 18–29.
39. Qunibi WY. The efficacy and safety of current intravenous iron preparations for the management of iron-deficiency anaemia: a review. *Arzneimittelforschung.* 2010; 60 (6a): 399–412.
40. Steinmetz T1, Tschenechne B, Harlin O, et al. Clinical experience with ferric carboxymaltose in the treatment of cancer- and chemotherapy-associated anaemia. *Ann Oncol.* 2013 Feb; 24 (2): 475–482.
41. Toledano A, Luporsi E, Morere JF, et al. Clinical use of ferric carboxymaltose in patients with solid tumours or haematological malignancies in France. *Support Care Cancer.* 2016 Jan; 24 (1): 67–75.

**Для цитирования.** Королева И. А., Копп М. В., Королева А. М. Коррекция анемии: выполняем ли мы клинические рекомендации? // Медицинский алфавит. Серия «Диагностика и онкотерапия». — 2019. — Т. 1. — 10 (385). — С. 35–40.





E. V. Artamonova

## Пероральный винорелбин в терапии немелкоклеточного рака легкого

**Е. В. Артамонова**, д.м.н., зав. отделением химиотерапии

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

### *Oral 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

#### Резюме

Винорелбин является одним из стандартных препаратов для лечения немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) и широко используется в адъювантной терапии, химиолучевых программах и в лечении распространенных форм заболевания. Разработанная пероральная форма препарата обеспечивает сравнимые показатели эффективности при значительно более удобном применении. Винорелбин в капсулах может использоваться как в комбинации с производными платины, так и в монотерапии с возможностью использования стандартного еженедельного и более частого метронормного режимов дозирования. Эффективность и безопасность перорального винорелбина доказана, в том числе, для популяции пожилых и ослабленных пациентов.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, химиотерапия, пероральный винорелбин, метронормная терапия.

#### Summary

Vinorelbine is one of the standard drugs for the treatment of non-small cell lung cancer and is widely used in adjuvant therapy, chemoradiation programs, and in the treatment of common forms of the disease. The developed oral formulation of the drug provides comparable efficacy with much more convenient use. Vinorelbine capsules can be used both in combination with platinum derivatives, and in monotherapy with the possibility of using standard weekly and more frequent metronome dosing regimens. The efficacy and safety of oral vinorelbine has been proven, including for the elderly and debilitated population.

Key words: non-small cell lung cancer, chemotherapy, oral vinorelbine, metronome therapy.

### I. Введение

Ежегодно в Российской Федерации рак легкого (РЛ) выявляется у более чем 52 тысяч человек и более 51 тысячи наших соотечественников погибает от этой патологии [1, 2]. 70% пациентов в момент установления диагноза имеют уже III или IV стадию заболевания, а в течение первого года по-прежнему умирает около половины больных [1, 2]. По данным мировой статистики за 2018 год в структуре смертности у мужчин доля РЛ более чем в два раза превосходит следующую нозологию и достигает 22%, то есть каждый пятый пациент, погибший от злокачественной опухоли, умирает именно от РЛ. Однако и у женщин мировая статистика за последние годы значительно изменилась: если в структуре заболеваемости РЛ занимает только третье место, в два раза уступая раку молочной железы (8,4 и 24,2% соответственно), то в структуре смертности РЛ (13,8%) вплотную приближается к первому месту, которое пока еще рак молочной железы удерживает (15,0%) [3]. Подавляющее большинство случаев РЛ (более 80%) относится к немелкоклеточному гистологическому типу (НМРЛ).

Современная системная терапия распространенного НМРЛ включает в себя три направления: традиционные цитостатики, таргетные препараты и иммунотерапию (ингибиторы контрольных точек иммунитета). В современных условиях выбор оптимальной лечебной стратегии для каждого конкретного пациента осуществляется в результате персонализации и предусматривает определение гистологического подтипа НМРЛ, выявление драйверных мутаций и определение экспрессии PD-L1 [4, 5].

Основой современного системного лечения распространенного НМРЛ с драйверными мутациями считается таргетная терапия, однако в количественном отношении доля таких пациентов невелика: частота встречаемости мутаций значительно варьирует в зависимости от региона, и подавляющее большинство больных европейской популяции не имеет мишеней, пригодных для ее назначения. Кроме того, драйверные мутации выявляются в группе аденокарцин, тогда как по данным Российского исследования EPICLINLung

[6] более половины (54%) случаев заболевания НМРЛ в РФ относятся к плоскоклеточному гистологическому варианту. Наконец, в процессе таргетной терапии развивается резистентность, которая приводит к прогрессированию болезни и переводу больных (при отсутствии других опций для персонализированного подхода) на традиционные цитостатики.

Настоящей революцией в лечении распространенного НМРЛ стала иммунотерапия (ИТ). Около 30% пациентов имеют высокий ( $\geq 50\%$ ) уровень экспрессии PD-L1 на опухолевых клетках, и в этой подгруппе в первой линии лечения пембролизумаб превосходит платиновый дуплет по всем показателям эффективности [7, 8]. Однако медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) в группе иммунотерапии в этой специально отобранной популяции пациентов составляет 10,3 мес., а при прогрессировании следующей линией лечения (что вполне очевидно) становится ХТ [9]. При неплакоклеточном НМРЛ с любым уровнем экспрессии PD-L1 возможно назначение химиоиммунотерапии в 1-й линии

**Таблица 1**  
**Адьювантная 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	65,7 мо	43,7 мо
2-летняя выживаемость	67,9%	62,8%
5-летняя выживаемость	51,2%	42,6%
7-летняя выживаемость	45,2%	36,8%

с последующим переходом на ХТ во 2-й линии. И, наконец, у больных с плоскоклеточным НМРЛ и низким (< 50%) уровнем экспрессии PD-L1 платиновый дуплет продолжает оставаться стандартом первой линии лечения.

Таким образом, все больные с распространенным НМРЛ, независимо от наличия или отсутствия драйверной мутации, а также уровня экспрессии PD-L1, в той или иной линии должны получить стандартную ХТ, которая продолжает оставаться важнейшей лечебной опцией. Кроме того, ХТ широко используется в адьювантной терапии НМРЛ. Выбор оптимального режима основан на учете многих факторов, включая гистологический вариант, общее состояние пациента, а также профиль токсичности входящих в схему цитостатиков.

## II. Винорелбин в адьювантной терапии НМРЛ

Адьювантная ХТ после радикальной операции проводится начиная с IB (при наличии факторов риска) стадии НМРЛ и улучшает показатели безрецидивной и общей выживаемости (БРВ и ОВ) [10–17]. Предпочтительным является использование платиносодержащих дуплетов, важным условием эффективности остается соблюдение дозового режима и интервалов между циклами, которые зависят в том числе от токсичности выбранной схемы.

В рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) III фазы ANITA [18] сравнили наблюдение (n = 433) и четыре цикла адьювантной химиотерапии комбинацией винорелбина по 30 мг/м<sup>2</sup> еженедельно 16 недель с цисплатином 100 мг/м<sup>2</sup>

раз в 4 недели четыре цикла (n = 407). Включались пациенты с IB, II и IIIA стадиями из 101 центра в 14 странах. Послеоперационная лучевая терапия не являлась обязательной и проводилась в соответствии с правилами каждого центра. Первичной конечной точкой была ОВ. При медиане наблюдения 76 месяцев (от 43 до 116 месяцев) медиана ОВ в группе ХТ составила 65,7 месяца (95% ДИ: 47,9–88,5); в группе наблюдения — 43,7 месяца (35,7–52,3). Проведение адьювантной ХТ достоверно снижало риск смерти по сравнению с контролем: отношение риска (ОР) = 0,80 [95% ДИ 0,66–0,96]; p = 0,017. Пятилетняя ОВ в группе ХТ была выше на 8,6%, такие же различия отмечены при оценке 7-летней ОВ (выигрыш в группе ХТ +8,4%). Нежелательные явления, связанные с ХТ, включали нейтропению у 335 (92%) пациентов, фебрильную нейтропению у 34 (9%); было зарегистрировано семь (2%) токсических смертей. Таким образом, адьювантная ХТ комбинацией цисплатина и винорелбина достоверно увеличила ОВ и снизила риск смерти у радикально прооперированных больных НМРЛ.

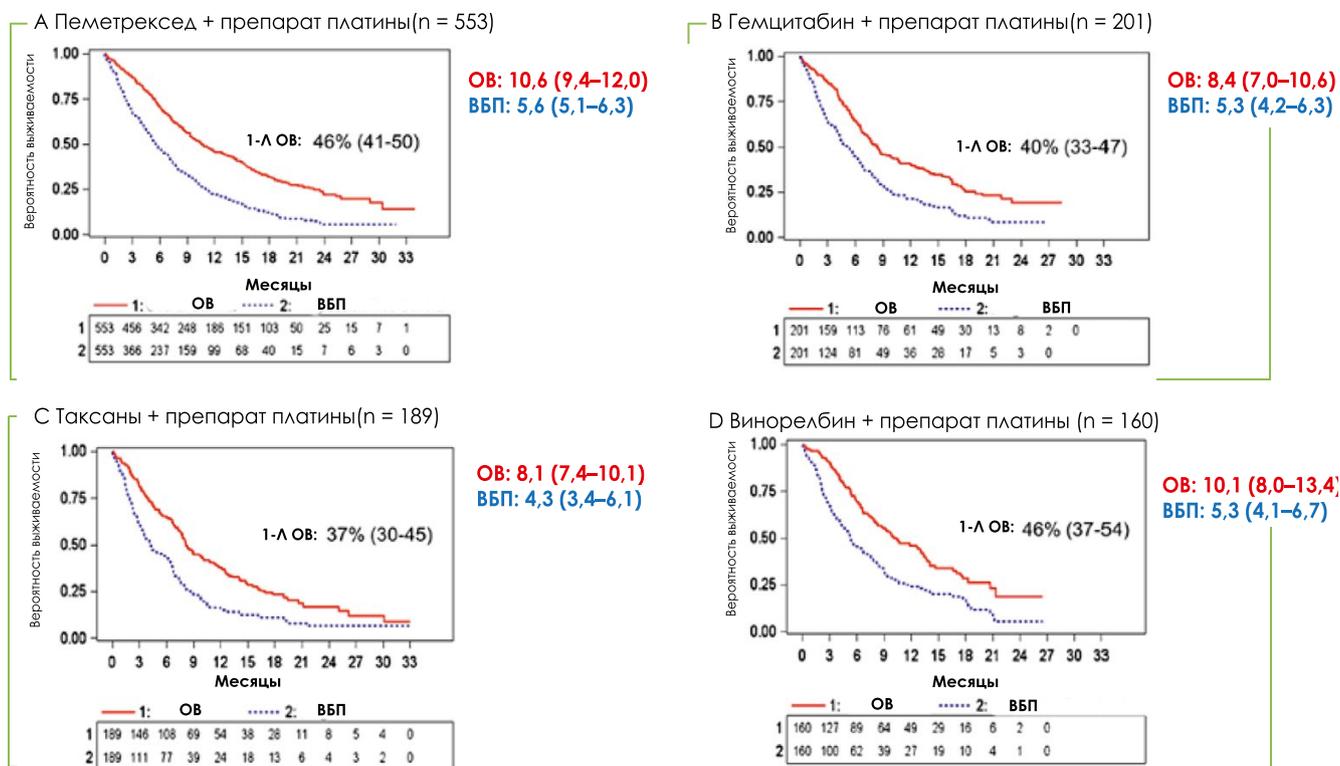
Еще в одном исследовании JBR-10 [19] оценили эффективность комбинации цисплатин/винорелбин при I и II стадиях НМРЛ (T2NoMo n = 219, II стадия n = 263). Отмечены преимущества адьювантной ХТ в отношении безрецидивной выживаемости (БРВ): ОР = 0,73; 95% ДИ: 0,55–0,97; p = 0,03, а также ОВ (ОР = 0,78; 95% ДИ: 0,69–0,97, p = 0,04). Подгрупповой анализ показал, что выигрыш ограничен подгруппой со II стадией (ОР = 0,68; 95% ДИ: 0,5–0,92; p = 0,01), при IB стадии выигрыша не отмечено (ОР = 1,03; 95% ДИ: 0,7–1,529; p = 0,87).

Пять рандомизированных клинических исследований (IALT, JBR, ANITA, LACE и LACE-NAVELBINE), в которых оценивалась роль цисплатина и винорелбина в адьювантной ХТ НМРЛ, были объединены в мета-анализ [20]. Показано преимущество в ОВ на фоне адьювантной терапии с винорелбином: абсолютный выигрыш в 5-летней ОВ зависел от распространенности процесса и составил для I стадии 1,8%, для II стадии — 11,6% и для III стадии — 14,7%. При анализе всех включенных в мета-анализ пациентов различия в ОВ увеличивались с увеличением времени наблюдения: показатели 3-летней ОВ составили 57,5 и 64,1% для подгрупп наблюдения и адьювантной ХТ комбинацией винорелбина с цисплатином соответственно, 5-летней ОВ — 46,1 и 55,0% соответственно.

Необходимость проведения внутривенных инфузий накладывает определенные ограничения, связанные с необходимостью регулярных визитов к онкологу-химиотерапевту для проведения инвазивной процедуры, что приводит к ухудшению качества жизни пациентов. С этих позиций существенные преимущества имеют пероральные формы цитостатиков, которые позволяют больным вести обычный образ жизни. В исследованиях II фазы была изучена эффективность перорального винорелбина в адьювантной ХТ НМРЛ. Так, в исследование Kolek *et al.* [21] включено 154 пациента с Ib, IIa, IIb и IIIA стадиями плоскоклеточного (60%) и неплюскоклеточного (40%) НМРЛ. Показатель 5-летней выживаемости составил 55%, нейтропения 3–4-й степени зарегистрирована в 16,8 циклах, однако случаев фебрильной нейтропении не отмечено. В исследовании Engel-Riedel *et al.* [22] 152 пациента получили адьювантную ХТ с пероральным винорелбином. 5-летняя ОВ достигла 64%, нейтропения любой степени отмечалась у 28% пациентов.

Интересная стратегия адьювантной терапии НМРЛ была изучена в исследовании Kolek *et al.* [23]: после внутривенной инфузии карбоплатина и винорелбина в 1-й день

## Выживаемость пациентов с неплоскоклеточным НМРЛ, получавших различные дуплеты с платиной



D. Moro-Sibilot et al, Lung Cancer 2015

Рисунок 1.

каждого цикла переходили на пероральный винорелбин в дозе 60 мг/м<sup>2</sup> на 8-й день, циклы проводили каждые 3 недели. IV, ПА, ПВ и ПИА стадия отмечены в 26, 11, 30 и 33% случаев соответственно. Четыре цикла лечения завершили 84% пациентов, при медиане наблюдения 4,73 года медиана БРВ составила 4,43 года, медиана ОВ — 5,9 года, 3-летняя ОВ — 70,3%, 5-летняя ОВ — 56,2%. При непрямом сравнении показатели выживаемости были схожими с исследованием LACE Rignon *et al.* [20]. Ретроспективный анализ результатов адъювантной ХТ на основе перорального винорелбина показал 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 [24].

Таким образом, винорелбин в программах комбинированной адъювантной терапии улучшает выживаемость больных НМРЛ, а пероральная форма препарата может успешно заменить внутривенные введения цитостатика.

### III. Винорелбин в программах химиолучевой терапии местнораспространенного НМРЛ

Химиолучевая терапия увеличивает продолжительность жизни больных местнораспространенным (неоперабельным) НМРЛ. Одновременная химиолучевая терапия обеспечивает лучшие показатели выживаемости по сравнению с последовательной, однако она более токсична и рекомендуется только для больных в хорошем и удовлетворительном общем состоянии (с ECOG 0–1). Если по какой-либо причине одновременная ХТ-ЛТ невозможна, последовательная терапия и радикальная лучевая терапия могут рассматриваться как целесообразная и эффективная альтернатива. При отсутствии противопоказаний оптимальным вариантом для химиотерапии, комбинируемой с облучением, являются препараты платины. В большинстве сравнительных исследований одновременной химиолучевой использовали цисплатин + этопозид или цисплатин + винорелбин (включая пероральную форму препарата), которые обеспечивали высокие показатели

объективного ответа и выживаемости [25, 26, 27, 28]. По эффективности комбинации с винорелбином были сопоставимы с комбинациями с этопозидом, но отличались существенно лучшей переносимостью: общая частота нежелательных явлений (НЯ) 3–4-й 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) [29].

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

### IV. Винорелбин в капсулах в химиотерапии местнораспространенного / метастатического НМРЛ

#### IV.1. Комбинированные режимы

Комбинации на основе платинового производного являются стандар-

**Таблица 2**  
**Результаты РКИ 3 фазы GLOB 3: сравнение комбинаций цисплатин+винорелбин (внутривенно и пероральный) и цисплатин + доцетаксел при распространенном НМРЛ**

GLOB3	Винорелбин Цисплатин	Доцетаксел Цисплатин	P
Объективный ответ,%	27,4%	27,2%	0,97
K3,%	71,1%	68,1%	0,52
Медиана ОВ (мес.)	9,9	9,8	0,58
Медиана ВБП (мес.)	4,9	5,1	0,99
1-летняя ОВ	39,4%	40,9%	

том ХТ распространенного НМРЛ, а дуплеты с винорелбином не уступают по показателям выживаемости другим комбинированным режимам с включением пеметрекседа, таксанов или гемцитабина. Так, в исследовании FRAME [30] сравнили эффективность различных платиновых дуплетов в 1-й линии ХТ НМРЛ. При любом гистологическом подтипе комбинация винорелбина с препаратом платины (n = 300) обеспечила медиану ОВ 10,7 месяца и медиану ВБП 5,6 месяца; комбинация таксана с препаратом платины (n = 295) — медиану ОВ 9,1 месяца и медиану ВБП 5,5 месяца, комбинация гемцитабина с препаратом платины (n = 360) — медиану ОВ 10,7 месяца и медиану ВБП 5,6 месяца. При неплоскоклеточном НМРЛ комбинация винорелбина с платиной не уступает по показателям выживаемости комбинации пеметрекседа с платиной: медианы ОВ составляют 10,1 и 10,6 месяца соответственно, медианы ВБП — 5,3 и 5,6 месяца соответственно, рис. 1. Анализ базы данных SWOG (исследования S9806, S0003 и S9308 рукав цисплатин + винорелбин) показал, что эффективность терапии на основе винорелбина или таксанов не зависит от гистологии: медианы ВБП при плоскоклеточном и неплоскоклеточном НМРЛ были одинаковыми и составили 4,5 и 4,3 года, медианы ОВ — 8,4 и 8,5 года соответственно [31].

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

В различных программах ХТ распространенного НМРЛ оценили возможность применения перораль-

ной формы винорелбина. Так, в исследовании 2 фазы De Lena *et al.* [32] было включено 56 пациентов (популяция для оценки эффективности — 49), которым проводили ХТ комбинацией цисплатина по 80 мг/м<sup>2</sup> день 1-й каждые 3 недели с пероральным винорелбином день 1-й и 8-й каждые 3 недели. Использовали стандартный режим дозирования винорелбина в капсулах: первые три приема по 60 мг/м<sup>2</sup> с оценкой переносимости и последующим решением вопроса о увеличении разовой дозы препарата до 80 мг/м<sup>2</sup>. При отсутствии прогрессирования после четырех циклов лечения пациенты переходили на поддерживающую моноХТ пероральным винорелбином. В целом частота объективного ответа (ЧОО) составила 26,5%, контроль заболевания (КЗ), включающий объективные ответы и стабилизацию — 71,4%, медиана ВБП — 4,2 месяца, медиана ОВ — 10 месяцев с однолетней выживаемостью 42,6%. Режим отличался хорошей переносимостью: на этапе комбинированной ХТ нейтропения 3–4-й степени отмечена в 32,6%, на этапе «поддержки» — в 20%, фебрильная нейтропения — в 8,9 и 1,8% соответственно; анемия 3–4-й степени — в 7,3 и 0%, периферическая полинейропатия — в 1,8% (только 3-й степени) и 0%, утомляемость — в 12,5 и 4,0% (только 3-й степени) соответственно, случаев диареи 3–4-й степени не наблюдали.

В РКИ III фазы GLOB 3 [33] сравнили комбинацию цисплатина с винорелбином и цисплатина с доцетакселом в 1-й линии терапии распространенного НМРЛ. Использовали стандартные режимы лечения:

- внутривенную инфузию цисплатина 80 мг/м<sup>2</sup> и винорелбина 30 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день плюс пероральный винорелбин 80 мг/м<sup>2</sup> на 8-й день каждого 3-недельного цикла (первый цикл — винорелбин 25 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й день плюс пероральный винорелбин 60 мг/м<sup>2</sup> на 8-й день с оценкой токсичности);
- цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> плюс доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 недели.
- Всего проводили до шести циклов ХТ, эскалация дозы винорелбина выполнена у 71% пациентов. Результаты исследования представлены в табл. 2, существенных различий в показателях ЧОО и выживаемости не отмечено, профиль токсичности различался: при использовании комбинаций винорелбина и доцетаксела нейтропения 3–4-й степени зарегистрирована в 52,7 и 56,6% соответственно, диарея в 2,1 и 5,8%, алоpecia в 35,3 и 58,1%, нейтропатия 1–2-й степени — в 10,5 и 15,7% соответственно.

Для неплоскоклеточного НМРЛ одним из вариантов выбора ХТ является пеметрексед, который превосходит по эффективности гемцитабин при этом гистологическом подтипе. В рандомизированном исследовании II фазы NAVOTRIAL 1 сравнили пероральный винорелбин (в комбинации с цисплатином) и пеметрексед (также с цисплатином) в первой линии терапии распространенного неплоскоклеточного НМРЛ [34, 35]. Включено 153 пациента с III/IV стадиями заболевания, использованы стандартные режимы дозирования: пеметрексед 500 мг/м<sup>2</sup> и цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день 3-недельного цикла (группа А, n = 51) или пероральный винорелбин 80 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 8-й дни (первый цикл 60 мг/м<sup>2</sup>) и цисплатин 80 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день 3-недельного цикла (группа В, n = 102, рандомизация 2:1). После четырех циклов комбинированной ХТ пациенты без прогрессирования заболевания 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), как и медианы ВВП — 4,3 месяца (95% ДИ: 3,6–5,6) и 4,2 месяца (95% ДИ: 3,6–4,7) и медианы ОВ — 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, рис. 2. Основным видом гематологической токсичности 3–4-й степени была нейтропения, которая встречалась у 18,3% пациентов в группе А и у 44,0% пациентов в группе В, однако частота фебрильной нейтропении была одинаковой — по 2% в каждой группе. Авторы делают вывод о том, что эффективность перорального винорелбина и цисплатина соответствует эффективности, достигнутой на стандартной комбинации пеметрекседа и цисплатина, и характеризуется приемлемым профилем безопасности. Необходимо отметить, что в поддерживающей фазе лекарственная форма винорелбина (капсулы) позволила полностью исключить необходимость проведения инфузий.

#### IV.2. Вторая линия терапии

Прогрессирование после первой линии терапии ставит онкологов перед трудным выбором в отношении определения оптимальной последующей тактики. Поэтому в рандомизированном исследовании II фазы сравнили эффективность и переносимость комбинаций паклитаксела с карбоплатином и винорелбина с карбоплатином у больных с НМРЛ, прогрессирующим после 1-й линии терапии с гемцитабином или доцетакселом [36]. В исследование было включено 153 пациента, которые были рандомизированы на две группы. Первая получала паклитаксел в дозе 140 мг/м<sup>2</sup> и карбоплатин АUC3, вторая — винорельбин в капсулах в дозе 45 мг/м<sup>2</sup> внутрь и карбоплатин АUC3; оба препарата вводили в 1-й и 15-й дни курса. Общая частота ответов в группе 1 составила 18,6% (95% ДИ: 9,85–27,49%); включая одну

полную и 13 частичных регрессий опухоли, в группе 2—7,7% (95% ДИ: 1,78–13,61%), включая одну полную и пять частичных регрессий. Показатели выживаемости не различались: медианы ВДП составили 3,5 и 3,07 месяца, медианы ОВ — 7,83 и 7,60 месяцев, годовичная выживаемость — 34,4 и 34,6% для комбинации паклитаксела и винорелбина соответственно. Химиотерапия была хорошо переносимой, нейтропения 3–4-й 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 более выраженной при применении паклитаксела, частота ее 3–4-й степени составила 23,0 и 3,9% соответственно;  $p = 0,001$ . Токсичных смертей не наблюдалось. Таким образом, комбинация перорального винорелбина с карбоплатином во 2-й линии лечения не уступает по эффективности паклитакселу с карбоплатином и имеет определенные преимущества по переносимости.

#### IV.3. Монотерапия, метрономные режимы дозирования

Определенная часть пациентов с распространенным НМРЛ не подходит для комбинированной терапии с препаратами платины. Вариантом выбора в этой клинической ситуации является монотерапия неплатиновым препаратом. Одним из таких цитостатиков является винорелбин, который имеет несомненные преимущества из-за возможности использования пероральной лекарственной формы, а также различных схем применения, включающих как стандартный ежедневный прием, так и разработанные в последнее время метрономные режимы дозирования.

В однорукавном исследовании Gridelli *et al.* [37] 56 пациентов пожилого возраста (в среднем 74 года, от 70 до 82 лет) с распространенным НМРЛ получали монотерапию винорелбином по 60 мг/м<sup>2</sup> в неделю в течение первых трех недель, затем по 80 мг/м<sup>2</sup> в неделю до прогрессирования болезни. Контроль роста опухоли составил 55%, включая 11% частичных регрессий и 44%

длительных стабилизаций болезни, медиана ОВ — 8,2 месяца. Отмечена хорошая переносимость лечения, нейтропения 3–4-й степени зарегистрирована у 20 и 30% больных, однако случай фебрильной нейтропении был единственным (1 пациент — 2%). Авторы делают вывод о том, что пероральный винорелбин является хорошей альтернативой внутривенному введению препарата как с точки зрения эффективности, так и переносимости.

В исследовании II фазы MOVE [38] 43 пациента пожилого и старческого возраста ( $\geq 70$  лет, средний возраст 80 лет) с III–IV стадиями НМРЛ преимущественно плоскоклеточной гистологии получали винорелбин в капсулах в метрономном режиме — по 50 мг три раза в неделю. Контроль роста опухоли оказался высоким и достиг 58,1%: ЧОО составила 18,6%, включая одну полную регрессию опухоли, еще в 39,5% случаев отмечались стабилизации продолжительностью более 12 недель. Отмечена хорошая переносимость метрономного режима, показатели качества жизни, оцененные по опросникам FACT-L v4, не снижались в процессе терапии.

В другом исследовании 82 пациента старше 70 лет с ECOG 0–3 получали метрономные режимы винорелбина в капсулах (или по 20–30 мг через день, или 50 мг три раза в неделю) в 1-й линии терапии распространенного НМРЛ (в анамнезе допускалась химиолучевая терапия) [39]. Медиана продолжительности лечения составила 15 недель (диапазон 1,3–144 недели), медиана ОВ — 27 недель (от 1,3 до 183 недель). Полиморфизмы гена *MDR1* 2677G>T и 3435C>T не влияли на эффективность препарата.

В заключение нашего обзора необходимо отметить, что химиотерапия продолжает играть важную роль в лечении больных с распространенным НМРЛ. Комбинации винорелбина с препаратами платины могут использоваться на различных этапах развития болезни и входят во все международные и отечественные рекомендации. Пероральная форма препарата характеризуется не меньшей эффективностью при значительно

более удобном применении. Разработанные метрономные режимы дозирования безопасны у пациентов пожилого и старческого возраста с прогрессирующим НМРЛ и могут обеспечить длительный контроль роста опухоли.

#### Список литературы

- Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. / Злокачественные новообразования в России в 2016 году (Заболеваемость и смертность). // Москва 2018.
- Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. / Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. // Москва 2018.
- [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx).
- Горбунова В. А., Артамонова Е. В., Бредер В. В., Лактионов К. К., Моисеенко Ф. В., Реутова Е. В., Сакаева Д. Д. Практические рекомендации РУССКО по лекарственному лечению немелкоклеточного рака легкого. (НМРЛ) Версия 2017 // Злокачественные опухоли.— 2017. С. 22–36.
- Alator ML, Gold KA, Kim ES. / Evolving treatment paradigms in Non-Small Cell Lung Cancer // *Clinical Oncology* 2009; 12, N2: 29–43.
- Тюляндин С. А., Имянитов Е. Н., Моисеенко В. М. и др. Терапия большого немелкоклеточным раком легкого в российской федерации: исследование EPICLIN-LUNG // Современная онкология.— 2016.— Т. 18.— № 4.— С. 27–33.
- 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.
- 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  $\geq$  50%. *WCLC 2017, OA 17.06*, presented 18.10.2017 г.
- 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  $\geq$  50% enrolled in KEYNOTE-024. *ASCO 2017, abstract 9000*.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Arriagada 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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*.
- Engel-Riedel R. 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*.
- 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>.
- Kolek V. Contemporary Trends of the Adjuvant Chemotherapy in Non-small Cell Lung Cancer [https://www.researchgate.net/publication/256073622\\_Contemporary\\_Trends\\_of\\_the\\_Adjuvant\\_Chemotherapy\\_in\\_Non-small\\_Cell\\_Lung\\_Cancer](https://www.researchgate.net/publication/256073622_Contemporary_Trends_of_the_Adjuvant_Chemotherapy_in_Non-small_Cell_Lung_Cancer).
- 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.
- 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 IIIB non-small cell lung cancer: cancer and Leukemia Group B study 9431. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4191.
- 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.
- 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.
- 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 10/02/2018, MA06709*.— Abstr S373.
- 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* 2015 6 V 88 (Issue 2): 215–222.
- Chansky K, et al. IASLC WCLC 2009. Abstract B2.7.
- 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.
- 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.
- 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*.
- Bennouna J, Havel L, Krzakowski M, et al. Oral vinorelbine plus cisplatin as first-line chemotherapy in nonsquamous 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.
- 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).
- Gridelli C, Manegold C, Mali P, et al. Oral vinorelbine given as monotherapy to advanced, elderly NSCLC patients: A multicentre phase II trial. *European Journal of Cancer* 2004, V 40 (Issue 16), P 2424–2431.
- 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.
- 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.

**Для цитирования.** Артамонова Е. В. Пероральный винорелбин в терапии немелкоклеточного рака легкого // Медицинский алфавит. Серия «Диагностика и онкотерапия». — 2019.— Т. 1.— 10 (385).— С. 41–46.



# КОНТРОЛЬ ЗАБОЛЕВАНИЯ<sup>1-5</sup> СОХРАНЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ<sup>1,6,7</sup>



## НАВЕЛЬБИН Капсулы

винорелбин

С ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ

Контроль заболевания<sup>1-5</sup>

Низкая кумулятивная токсичность<sup>1-2</sup>

Качество жизни<sup>1-7</sup>

Информация предназначена только для медицинских и фармацевтических работников.

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. Bennouna 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;12:30-9. 7. Jensen LH *et al.* Lung Cancer. 2008;62:85-91.

Навельбин капсулы 20 мг и 30 мг, номер регистрационного удостоверения ЛС-000704 от 07.02.2011  
За полной информацией о препарате обращайтесь к инструкции по медицинскому применению

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-russia.ru, e-mail: info.pfrussia@pierre-fabre.com



Pierre Fabre  
Médicament



В. Н. Королев



Д. В. Гоголева



О. А. Гладков



А. М. Микита

## Эндосонография в диагностике периферических новообразований легких. Возможности и ограничения

**В. Н. Королев**, к.м.н., врач-эндоскопист, зав. эндоскопическим отделением<sup>1</sup>  
**Д. В. Гоголева**, к.м.н., зав. отделением<sup>2</sup>  
**О. А. Гладков**, д.м.н., заслуженный врач России, директор<sup>1</sup>  
**А. М. Микита**, врач эндоскопист<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ООО «ЭВИМЕД», г. Челябинск

<sup>2</sup>ГБУЗ «Челябинское патологоанатомическое бюро», г. Челябинск

### *Ability and limitations of endobronchial ultrasonography to diagnose peripheral pulmonary lesions*

V. N. Korolyov, D. V. Gogoleva, O. A. Gladkov, A. M. Mikita

EVIMED Co., Chelyabinsk Pathology Bureau; Chelyabinsk, Russia

#### Резюме

Цель работы состояла в оценке возможности применения эндоскопической ультрасонографии (ЭУС) для диагностики периферических новообразований легкого. Исследование проводилось конвексным ультразвуковым бронхоскопом, ультразвуковым конвексным гастроскопом или ультразвуковыми минидаггиками с дальнейшей тонкоигольной аспирационной биопсией и биопсией периферических новообразований легкого биопсийными щипцами по тубусу-проводнику. При применении ЭУС в 183 случаях из 152 (83%) был установлен верный диагноз. При использовании цитологических щеток в 45,9% случаев (84 из 183), при трансbronхиальной биопсии в 81,4% (149 из 183 случаев) [ $p < 0,001$ ;  $\chi^2$ ]. Успешность диагностики крупных поражений ( $> 30$  мм, 27 из 29 поражений; 93,1%), при ЭБУС-ПП поражений диаметром  $\leq 10$  мм (18 из 32 поражений; 56,25%), [ $p < 0,001$ ;  $\chi^2$ ]. А в случае сравнения поражений размерами 10–20 мм и 20–30 мм [ $p = 0,87$ ;  $\chi^2$ ] результаты оказались схожими. На успешность диагностики при ЭУС оказывала влияние локализация поражения. Наиболее удобной для диагностики периферических новообразований была локализация в 8-м сегменте правого легкого (14 из 14 случаев, 100%), наименее успешные результаты были для верхушечно-заднего сегмента левого легкого (8 из 28 случаев; 28,5%) ( $p < 0,01$ ;  $\chi^2$ ). У 9 (2,2%) пациентов в ходе процедуры развилось умеренное кровотечение в пределах 50 мл. Пневмоторакс у 1 пациента (0,5%). Летальных исходов не было. Подчеркивается, что ЭУС — эффективный метод забора образцов для цитологического и гистологического исследований периферических и перибронхиальных новообразований легких и органов средостения, имеющий преимущества перед другими методами верификации подобных новообразований.

**Ключевые слова:** эндобронхиальная ультрасонография, ЭУС, тонкоигольная аспирационная биопсия, диагностика периферических новообразований, легкие, средостение.

#### Summary

**Study objective:** To assess the ability of endobronchial ultrasonography (EUS) using a guide sheath (EBUS-GS) to diagnose peripheral pulmonary lesions. **Method.** We devised a technique for EBUS-GS covering a miniature probe, and 183 lesions were evaluated. In this procedure, the probe covered by a guide sheath is introduced into the lesion via the working channel of a bronchoscope. The probe is withdrawn, a brush or biopsy forceps is introduced through the guide sheath into the lesion. **Results.** 183 of 152 EBUS-GS procedures (83%) were diagnostic. When using cytological brushes in 45.9% of cases (84 of 183), with transbronchial biopsy in 81.4% (149 of 183 cases) [ $p < 0.001$ ,  $\chi^2$ ]. The diagnostic yield from EBUS-GS in lesions  $> 30$  mm (27 of 29 lesions, 93.1%) had a significantly higher diagnostic yield than in lesions  $< 10$  mm (18 of 32 lesions, 56.25%), [ $p < 0.001$ ,  $\chi^2$ ]. In case of 10–20 mm lesions and 20–30 mm [ $p = 0.87$ ,  $\chi^2$ ] ones, they were similar. Cases in which the lesion was located in S8 right lung, had a significantly higher diagnostic yield (14 of 14 lesions, 100%), than when the lesion was located S1–2 left lung (8 of 28 cases, 28.5%) [ $p < 0.01$ ,  $\chi^2$ ]. Moderate bleeding occurred in two patients (2.2%); pneumothorax in one case (0.5%), no other complications. **Conclusions.** EBUS-GS is a effective method for collecting samples from peripheral pulmonary lesions, have the advantage in comparison with another technique.

**Key words:** endobronchial ultrasonography; guide sheath; peripheral pulmonary lesions.

### Введение. Актуальность проблемы

Злокачественные новообразования средостения и легкого отличаются большим полиморфизмом, при этом тактика лечения во многих случаях принципиально отличается в зависимости от гистологической структуры опухоли и мутаций генов. Наиболее часто встречаемая мутация гена *IGFR* для лечения может использовать один из ингибиторов *EGFR*: эрлотиниб (Тарцева) или гефитиниб (Иресса); созданы и более активные препараты нового поколения. Транслокация генов *ALK*/

*EML4*, на долю которой приходится 4–7% всех случаев, предполагает назначение кризотиниба (Ксалкори) [16]; разрабатываются его более активные аналоги. При опухолевом ангиогенезе для его подавления предполагается терапия с препаратом бевацизумаб (Авастин). Указанные варианты лечения значительно повышают эффективность традиционной химиотерапии, и это далеко не полный перечень многообразия форм злокачественных новообразований легкого [15, 16]. Согласно современным

представлениям о лечении злокачественных опухолей большинство пациентов нуждаются в комбинированной или комплексной терапии [1, 2, 7, 16]. Несмотря на это, частота рецидивов достигает высоких цифр, что зачастую обусловлено неполноценной диагностикой [3, 4, 8, 14]. Указанные моменты значительно повышают требования к качеству диагностики [5, 6, 9, 10]. Ультразвуковая эндосонография в ряде случаев может являться оптимальной методикой для решения вышеуказанных вопросов [5, 6, 9, 11, 12].

Ультрасонография с использованием ультразвуковых эндоскопов и минидатчиков, вводимых в инструментальный канал эндоскопа, обеспечивает получение изображения не только трахеобронхиальной стенки, но и структур средостения [10]. Для диагностики патологии легких и средостения в настоящее время используют иглы для цитологического исследования, иглы для тонкоигольной аспирационной биопсии, биопсийные щипцы и цитологические щетки [5]. Правильное направление инструмента, адекватный контроль его в зоне поражения при выполнении пункции и биопсии производится с помощью методики ультрасонографии. Эндобронхиальная ультрасонография с использованием ультразвуковых минизондов, вводимых в инструментальный канал эндоскопа, обеспечивает получение изображений поперечных срезов периферических новообразований легких, расположенных вокруг или в непосредственной близости от датчика, введенного в бронхи от 6-го порядка и выше. Для диагностики периферических поражений легких используют бронхиальные цитологические щетки и трансbronхиальную биопсию. Однако остается нерешенным вопрос правильного направления инструмента в зону поражения и адекватного контроля положения инструмента при выполнении биопсии. Для решения этих вопросов используется методика эндобронхиальной ультрасонографии с использованием тубуса-проводника. Подобные методики чаще всего выполняются с целью получения образцов для цитологического и гистологического исследований.

### Материалы и методы

В настоящей статье мы сообщаем о нашем опыте использования данной методики у 183 пациентов. Исследование проводилось для оценки возможности применения методики ЭУС при обследовании пациентов с периферическими новообразованиями легких, диагностированными при рентгенологическом исследовании.

В исследование включено 183 пациента, которым было проведено эндобронхиальное и трансэзофагеальное ультразвуковое исследование с марта 2016 по февраль 2018 года в медицинском центре «ЭВИМЕД» (г. Челябинск).

**Оборудование.** Высокочастотный ультразвуковой механический радиальный минизонд UM-S 20–20R (Olympus, Япония). Ультразвуковой центр EU-ME 1 (Olympus, Япония). Бронхиальная цитологическая щетка BC-202D-2010 (Olympus, Япония), биопсийные щипцы FB-241D (Olympus, Япония). Использовался гибкий

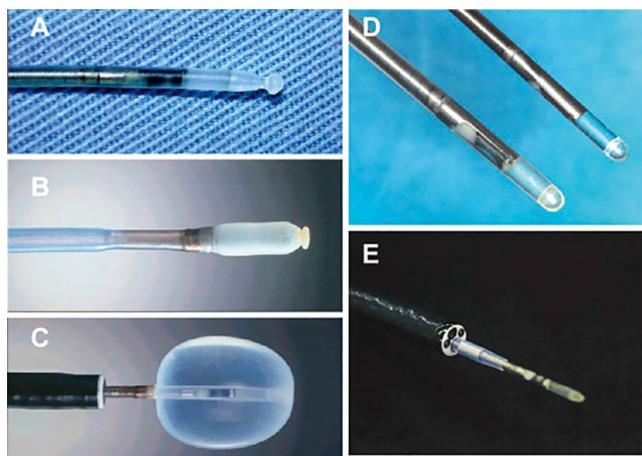


Рисунок 1. Варианты ультразвуковых минидатчиков.



Рисунок 2. Подготовка минидатчика к исследованию. Минидатчик введен в тубус-проводник, определена длина уровня выхода датчика.

волоконно-оптический бронхоскоп BFT-190 (Olympus, Япония). Высокочастотный ультразвуковой механический радиальный минизонд с радиальным сектором сканирования: диаметр — 1,4 мм, частота сканирования — 20 МГц (рис. 1). Зонд вводился через инструментальный канал эндоскопа в исследуемый бронх с последующим сканированием области опухолевого поражения и записью ультразвуковых срезов в В- и М-режимах, а также с возможностью трехмерной реконструкции. Для создания контакта датчика со стенкой трахеобронхиального дерева чаще всего использовался заполненный дегазированной водой латексный баллон на оболочке минизонда.

Ультразвуковая диагностическая система с возможностью использования механического привода зонда. Видеоэндоскопическая система. Использовался гибкий волоконно-оптический видеобронхоскоп с терапевтическим каналом 2,2 мм.

Тубус-проводник представлял тонкостенную трубку из ПВХ, изготовленную для этой цели. Бронхиальная цитологическая щетка, биопсийные щипцы.

**Подготовка инструментария.** Подготовка эндоскопического оборудования не отличалась от традиционных методик подготовки к исследованию. Из особенностей подготовки для диагностики периферических очагов в легких следует отметить подготовку тубуса-проводника и инструмента, вводимого в него. В тубус-проводник вводился ультразвуковой минизонд, пока наконечник зонда не появлялся на дистальном конце тубуса-проводника. Затем в области проксимального конца тубуса-проводника делалась метка маркером на зонде (рис. 2).



Рисунок 3. Подготовка инструмента для биопсии.

Бронхиальная цитологическая щетка и биопсийные щипцы вводили в просвет тубуса-проводника таким образом, чтобы наконечник щипцов достиг дистального конца тубуса-проводника. Щипцы помечались маркером, либо предуставливался ограничитель вблизи проксимального конца тубуса-проводника (рис. 3).

*Показаниями* для проведения подобных манипуляций является наличие неverified новообразования в легком. В данном исследовании субстратом для исследования являлись очаговые патологические процессы в легких.

*Абсолютные противопоказания:*

1. отсутствие согласия пациента, находящегося в сознании;
2. значительная деформация верхних дыхательных путей и трахеобронхиального дерева;
3. общее состояние пациента либо сопутствующая патология, не позволяющая провести бронхоскопию.

В последнем случае вопрос о необходимости верификации решался индивидуально.

*Относительные противопоказания:*

1. тромбоцитопения (не менее 50000);
2. легочная гипертензия (в пределах 1 ст., не более 40 мм рт. ст.);
3. уремия (влияет на агрегацию тромбоцитов и увеличивает продолжительность кровотечения);
4. гипоксемия (не рекомендуется выполнять ТББЛ при исходной сатурации 60 % и менее);
5. антикоагулянтная и дезагрегантная терапия. МНО 1,5 является безопасным для проведения манипуляции, варфарин необходимо отменить за 3 дня до процедуры, гепарин должен быть отменен за 6 часов до ТББЛ и назначен не ранее чем через 12 часов, клопидрогел должен быть отменен за 5 дней. Аспирин и его производные не увеличивают частоту кровотечений.

**Эндобронхиальное ультразвуковое исследование**

Во время бронхоскопии пациентам непрерывно проводили пульс-оксиметрию и каждые 5 минут измеряли артериальное давление. В большинстве случаев исследование проводилось под внутривенной седацией препаратами пропофол (диприван) 0,5–2,0 мг/кг и фентанил 2–5 мкг/кг, в зависимости от эффекта, с добавлением местной анестезии *Sol. Lidocaini* 4% 4,0 после премедикации атропином 1,0 мл 0,1 %, димедолом 1,0 мл 1 % подкож-

но за 30 минут до процедуры. Непосредственно перед ультразвуковым исследованием проводилась рутинная бронхоскопия. Последняя необходима для адекватной анестезии под визуальным контролем и оценки слизистой, просвета трахеобронхиального дерева перед инвазивным вмешательством. Исследование выполнялось в положении лежа на спине или полусидя. Целесообразно не изменять положение пациента во время исследования.

Минизонд с тубусом-проводником проводили в причинный бронх. Затем зонд вместе с проводником продвигали до ощущения легкого сопротивления дальнейшему продвижению и начинали сканирование. В подавляющем большинстве случаев подобные манипуляции осуществлялись на уровне бронхов 6-го порядка и выше. После установления точной локализации поражения зонд извлекали, оставляя тубус-проводник на месте. Затем в просвет тубуса-проводника вводили биопсийные щипцы или бронхиальную цитологическую щетку до тех пор, пока отметка на инструменте не достигала проксимального конца тубуса-проводника. После извлечения цитологической щетки, в просвет тубуса-проводника вводили биопсийные щипцы до ощущения сопротивления. При раскрытых чашечках щипцы продвигали на 2–3 мм вглубь поражения, затем чашечки закрывались, и щипцы извлекались из канала, бронхоскоп оставался на месте, блокируя сегментарный бронх. Если при извлечении щипцов определялось ощутимое сопротивление или происходило значительное смещение ткани легкого, диагностируемое при флюороскопии, бронхи открывались, извлекались щипцы из зоны интереса, затем маневр повторялся. Бронхоскоп блокировал сегментарный бронх в течение 2–5 минут для осуществления гемостаза и предотвращения затекания крови в другие отделы легких. Оценка кровотечения проводилась при постоянной аспирации через биопсионный канал, так как визуальный контроль на этом этапе невозможен. В случае интенсивного кровотечения возможно введение вазоконстрикторов через рабочий канал бронхоскопа. В завершении процедуры бронхоскоп медленно извлекался из сегментарного бронха, и производилась тщательная санация других сегментов, сформированный сгусток крови в причинном бронхе удалять не следует. Выполнялся забор не менее 6 и не более 10 образцов ткани. Больше количество не улучшает результативность, но увеличивает риск осложнений. Форма чашечек биопсионных щипцов не имела решающего значения. Результативность забора ткани была выше при использовании небольших или средних щипцов. Крупные бронхи плохо раскрываются в бронхах малого калибра и не осуществляют качественного забора ткани. Кроме того, они полностью перекрывают просвет рабочего канала и исключают использование аспирации. Оптимально: средний размер, овальные или круглые бронхи. Не следует использовать щипцы типа «крысиный зуб». Минимальный размер получаемых фрагментов был 1–2 мм. Хороший биопсийный образец представлял собой фрагмент серой или белесой ткани, не разрушающийся в жидкой среде (физиологический раствор или формалин).

При работе с легочной тканью не было принципиальной разницы, погружается ли образец на дно или плавает в растворе. Альвеолярная ткань легкого в жидкости часто не погружается. Полученный образец помещали в формалин. Процедуру биопсии при неудовлетворительном заборе материала повторяли до трех раз. Безопасной считали кровопотерю в пределах 50 мл.

При проведении ультразвукового эндоскопического исследования в настоящем исследовании оценивались стенка бронха, прилежащие ткани, сосуды, лимфатические узлы в непосредственной близости к патологическому очагу и сам патологический очаг. Оптимальным для выполнения забора материала для гистологического и цитологического исследования является расположение ультразвукового датчика в центре новообразования или в непосредственной близости (рис. 4).

Продолжительность эндосонографического исследования составила  $17 \pm 8$  минут. Наряду с исследованием опухоли немаловажной задачей ультразвуковой диагностики являлась оценка возможности забора патологического материала для цитологического и гистологического исследований с помощью иглы или биопсийных щипцов. Основной ограничивающий фактор — это отсутствие достаточного для безопасных манипуляций инструментом ультразвукового «окна». Нередко встречалась интерпозиция крупного сосуда или воздушной легочной ткани, ограничивающая проведение сигнала. Вторым наиболее важным фактор — высокая васкуляризация опухоли, особенно в сочетании с гипэхогенной неоднородной структурой новообразования. Также из немаловажных факторов следует выделить выраженную передаточную пульсацию в зоне, подозрительной на истинную инвазию опухоли в крупный сосуд. При проведении инструмента в такое новообразование существует опасность отрыва фрагмента опухоли со стенкой сосуда и развития массивного кровотечения. Сосуды в продольном сечении выглядели как анэхогенные линейные структуры, в поперечном — как анэхогенные округлые (артерии) или овальные (вены) структуры, ограниченные по краям тонкими гиперэхогенными линиями, являющимися стенками сосуда. Лучше стенка была видна у артерий, у вен она обычно не визуализировалась. Следует понимать, что в силу относительно низкого давления в сосудах малого круга кровообращения большинство сосудов легких имеют более тонкую стенку в сравнении с сосудами большого круга. Поэтому мы не ориентировались на толщину стенки для идентификации сосудистых структур средостения. Основным ориентиром являлось соотношение структур в зависимости от положения эндоскопа в стандартных точках бронхиального дерева.

Ультразвуковая семиотика поражений легочной паренхимы представлена несколькими типами поражений [11]:

- 1а тип: гомогенная структура с открытыми сосудами и бронхиолами, как правило, имеет неправильную форму и нечеткие контуры, наиболее характерно для воспалительных процессов в активной фазе;
- 1б тип: гомогенная структура без сосудов и бронхиол, имеет неправильную форму и четкие контуры,

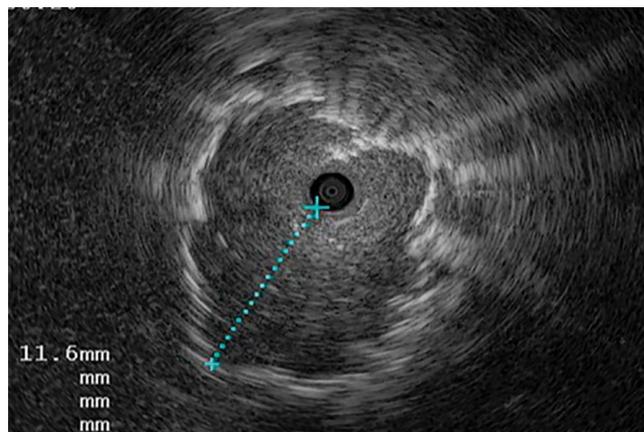


Рисунок 4. Ультразвуковое исследование периферического новообразования.

чаще всего подобные изменения характерны для последствий воспалительных процессов (туберкулома, пневмония в стадии организации);

- 2а тип: в очаге определяются гиперэхогенные пятна и линейные дуги, сосуды не видны. Контуры, как правило, четкие. Характерно для высокодифференцированных новообразований;
- 2б тип: гиперэхогенные пятна и линейные дуги с открытыми сосудами. Подобные изменения встречаются при умеренно дифференцированных новообразованиях и лимфомах;
- 3 тип: гетерогенная структура с гиперэхогенным пятнами без линий и четких сосудов говорит о поражении чаще низкодифференцированными новообразованиями [13]. Результативность забора образцов существенно зависит от взаимоотношения патологического очага от так называемого дренирующего бронха. Этим термином называют наиболее близко расположенный к очагу бронх.

## Результаты

Диагнозы у 152 пациентов были подтверждены при проведении торакоскопии, медиастиноскопии, видеоассистированной торакотомии либо при торакотомии. У других 31 (16,9%) пациентов у 12 диагноз был установлен при проведении трансторакальной пункционной биопсии, у 17 пациентов — при проведении торакотомии, у 2 пациентов при безуспешности морфологической верификации, после курса противовоспалительной и антибактериальной терапии при повторном рентгенологическом исследовании отмечена выраженная положительная динамика с полным исчезновением тени. В этом случае был выставлен диагноз воспалительного характера тени.

При использовании цитологических щеток диагноз был правильно выставлен в 45,9% случаев (84 из 183), а при трансбронхиальной биопсии — в 81,4% случаев (149 из 183). Успешность диагностики при трансбронхиальной биопсии (ТББ) злокачественных поражений (151 из 173 случаев; 82,5%) была значительно выше, чем при использовании цитологических щеток (80 из 173 случаев; 46,2%) [ $p < 0,001$ ;  $\chi^2$ ]. При доброкачественных

поражениях успешность диагностики при использовании данных методов составляла 4 из 10 поражений (40%) и 2 из 10 поражений (20%) соответственно.

Успешность диагностики при использовании метода зависит от расположения зонда во время исследования относительно очага. Исследования, при которых, по данным ЭБУС-изображений, зонд был продвинут вглубь поражения, имели более высокие показатели успешности диагностики (136 из 141 случая; 96,4%) по сравнению с исследованиями, при которых зонд располагался рядом с поражением (16 из 42 случаев; 38%).

Успешность диагностики крупных поражения (> 30 мм, 27 из 29 поражений; 93,1%) при ЭБУС-ТП была несколько выше, чем при небольших поражениях ( $\leq 30$  мм; 124 из 154 поражений; 80,5%) [ $p = 0,02$ ;  $\chi^2$ ]. Показатели успешности диагностики при ЭБУС-ТП поражений диаметром  $\leq 10$  мм (18 из 32 поражений; 56,25%), для поражений диаметром 10–20 мм (40 из 48 поражений; 83,3%) и 20–30 мм (66 из 74 поражений; 89,2%) [ $p < 0,001$ ;  $\chi^2$ ] оказались статистически значимы. А в случае сравнения поражений размерами 10–20 и 20–30 мм [ $p = 0,87$ ;  $\chi^2$ ] результаты оказались практически схожими.

На успешность диагностики при ЭБУС-ТП оказывала влияние локализация поражения. Успешность диагностики для верхушечно-заднего сегмента левого легкого (4 из 12 случаев; 33,3%) была значительно ниже, чем в среднем для других локализаций (148 из 171 случаев; 86,5%). Максимальная результативность была достигнута при расположении очага поражения в 8-м сегменте правого легкого и составила 14 случаев из 14 (100%).

26 поражений не удалось отобразить на ЭБУС-изображениях, эти пациенты не были включены в исследование. У 9 пациентов (2,2%) развилось умеренное кровотечение. Пневмоторакс зарегистрирован у 1 пациента (0,5%). Ни одному не потребовалась интубация или хирургическое вмешательство. Других серьезных осложнений не встретилось. Летальных исходов не было.

## Обсуждение

Согласно опубликованным сообщениям [11] диагностическая точность ультразвуковой бронхоскопии для внутригрудных поражений достигает 98% и превосходит по точности компьютерную (60,8%) и позитронно-эмиссионную (72,5%) томографию. Хотя мы использовали EBUS-TBNA в качестве процедуры с целью выполнения биопсии для верификации диагноза, КТ нередко использовалась для оценки распространенности процесса и уточнения локализации поражения. В то время как чувствительность КТ и EBUS составила 84,3 и 81,7% соответственно, специфичность EBUS-TBNA в нашем исследовании достигла 98,0% (82,3% при КТ). Мы предполагаем, что в дальнейшем EBUS-TBNA в значительной степени дополнит лучевые методы диагностики. По данным некоторых авторов [9], диагностическая ценность бронхоскопии для периферических поражений легких размерами < 2 см колебалась от 5 до 28%. Успешность диагностики, по данным настоящего исследования, была значительно выше. Хотя мы использовали ЭБУС-ТП в качестве процедуры с целью выполнения биопсии вместо

рентгеноскопии, КТ органов грудной клетки всегда использовалась для первичной диагностики. Только 26 поражений не визуализировались при ЭБУС-ТП. Мы предполагаем, что в дальнейшем ЭБУС-ТП в значительной степени заменит рентгеноскопию при определении точного участка для забора образца ткани для биопсии при бронхоскопии.

Процедура ЭБУС-ТП была наиболее успешной, если зонд помещали внутри поражения. Диагностическая ценность ТББ, если зонд располагался рядом с поражением, была чрезвычайно низкой (16 из 42 случаев; 38%). Это позволяет предположить, что поражения, которые визуализируются как находящиеся рядом с зондом, могут только находиться в контакте с наружной поверхностью бронха, поэтому диагностическая биопсия вряд ли будет успешной. В случае центрального расположения дренирующего бронха вероятность успешного получения образца в настоящем исследовании составила 96,4%, при эксцентричном расположении — 38,0% [ $p = 0,001$ ;  $\chi^2$ ].

Размеры поражения в целом прямо влияли на результативность диагностики, однако неуспешная результативность поражений размерами более 3 см объяснялась нами наличием некрозов в новообразовании, что затрудняло взятие адекватных образцов ткани и сопровождалось в обоих случаях более выраженным кровотечением. С другой стороны, очаги размерами менее 10 мм имели значительно более низкую диагностическую успешность в связи с тем, что имели только одну точку доступа для биопсии. Кроме того, существенно влияла погрешность определения рабочей длины инструмента. При более крупных очагах эта погрешность не имела решающего значения. В нашем исследовании с применением ЭБУС-ТП наихудшая успешность диагностики отмечалась при локализации поражения в верхушечно-заднем сегменте верхней доли слева (8 из 28 поражений; 28,5%) по сравнению с другими локализациями (148 из 171 случая; 86,5%). Максимальная диагностическая эффективность была достигнута при локализации новообразования в 8-м сегменте правого легкого (14 случаев из 14). Столь высокая результативность, вероятно, связана с наиболее прямым положением инструмента и возможностью использовать все субсегментарные ветви бронхов для ультразвукового доступа. Причиной более низкой успешности диагностики для верхушечно-заднего сегмента верхней доли слева, вероятно, является трудность введения зонда в В1+2, выраженный изгиб аппарата, затрудняющий контроль длины инструмента, а также невозможность использовать несколько точек доступа для ультразвукового сканирования. Успешность диагностики для базальных сегментов нижней доли слева была удовлетворительной (13 из 18 случаев; 72%).

Преимущество метода ЭБУС-ТП состоит в возможности повторных манипуляций в бронхиальном дереве для заборов образцов для исследования. Без тубуса-проводника было бы затруднительно неоднократно вводить биопсийные щипцы в то же самое ответвление бронха для повторной биопсии. Кроме того, слизистая оболочка бронхов становится отечной после нескольких попыток манипуляций, что может затруднить введение щипцов в бронх.

Необходимы дальнейшие исследования для определения диагностической ценности использования трансбронхиальной пункционной биопсии под ЭБУС-ТП, возможности проведения ЭБУС-ТП без использования рентгеноскопии и возможности применения биопсии через тубус-проводник.

### Заключение

ЭБУС-ТП позволяет производить более качественный забор образцов для исследования периферических поражений легких по сравнению с другими методами. Метод позволяет произвести биопсию точно из места локализации новообразования и описать внутреннюю структуру периферических новообразований легких. Методика в большинстве случаев дает возможность подтвердить диагноз и значительно расширяет диагностические возможности. При приобретении персоналом определенного навыка становится эффективным и безопасным диагностическим методом.

### Список литературы

1. Давыдов М. И. Мезенхимальные опухоли средостения (обзор литературы) // М. И. Давыдов, З. О. Мачаладзе, Б. Е. Полоцкий и др. // Сибирский онкологический журнал. 2008, № 1, с. 64–74.
2. Канаев С. В. Принципы и обоснования химиолучевого лечения злокачественных опухолей // *Практ. онкология*.— 2008.— № 1.— С. 1–8.
3. Мачаладзе З. О. Опухоли средостения (дифференциальная диагностика и лечение): автореферат дисс. д-ра мед. наук. / З. О. Мачаладзе.— М., 2008.— 50 с.
4. Синюкова Г. Т., Гудилина Е. А. Ультразвуковая диагностика новообразований плевры и средостения / Г. Т. Синюкова, Е. А. Гудилина // VII Российская онкологическая конференция Москва, 25–27 ноября 2003 года. РОНЦ ПАМН им. Н. Н. Блохина, Москва.
5. Becker H. Endobronchialer Ultraschall—Eine neue Perspektive in der Bronchologie / H. Becker // *Ultraschall Med.* 1996; 17, 106–112.
6. Bolliger CT. Clinical Chest Ultrasound: From the ICU to the Bronchoscopy Suite / CT. Bolliger, F.J. Herth, PH. Mayo, T. Miyazawa et al. // *Prog Respir Res.* Basel, Karger. 2009, vol 37, pp. 153–159.
7. Brown J. M., Giaccia A. J. The unique physiology of solid tumors: opportunities (and problem) for cancer therapy // *Cancer Res.*— 1998.— Vol. 58.— P. 1408–1416.
8. Coulibaly B. Recurrent dedifferentiated liposarcoma of mediastinum involving lung and pleura / B. Coulibaly, C. Bouvier, M. J. Payan, et al. // *CardioVasc Thorac Surg.*— 2009, 9, 741–742.
9. Hurler T. Endobronchial sonography: feasibility and preliminary results / T. Hurler, P. Hanrath // *Thorax.* 1992; 47:565–567.
10. Kurimoto N. Assessment of usefulness of endobronchial ultrasonography in determination of depth of tracheobronchial tumor invasion / N. Kurimoto, M. Murayama, S. Yoshioka et al. // *Chest.* 1999; 115: 1500–1506.
11. Kurimoto N. Endobronchial Ultrasonography / N. Kurimoto, D.I.K. Fielding, A.I. Musani // Wiley-Blackwell. 2011; 166 p.
12. Kurimoto N. Endobronchial ultrasonography using a guide sheath increases the ability to diagnose peripheral pulmonary lesions endoscopically / N. Kurimoto, T. Miyazawa, S. Okimasa, A. Maeda et al. // *Chest.* V 126, N3, September 2004, p. 959–965.
13. Kurimoto N. Analysis of the internal structure of peripheral pulmonary lesions using endobronchial ultrasonography / N. Kurimoto, M. Murayama, S. Yoshioka et al. // *Chest.* 2002; 122: 1877–1894.
14. Macchiarini P. Uncommon primary mediastinal tumours / P. Macchiarini, H. Osterlag // *Lancet Oncol.*— February 2004, 5 (2), 107–18.
15. Nurwidya F. Implications of Insulin-like Growth Factor 1 Receptor Activation in Lung Cancer / F. Nurwidya, S. Andarini, F. Takahashi, E. Syahrudin, K. Takahashi // *Malays J Med Sci.* 2016 May; 23 (3): 9–21.
16. Sabir S. R. EML4-ALK Variants: Biological and Molecular Properties, and the Implications for Patients / S. R. Sabir, S. Yeoh, G. Jackson, R. Bayliss // *Cancers (Basel).* 2017 Sep; 9 (9): 118.

**Для цитирования.** Королев В. Н., Гоголева Д. В., Гладков О. А., Микита А. М. Эндосонография в диагностике периферических новообразований легких. Возможности и ограничения // *Медицинский алфавит. Серия «Диагностика и онкотерапия».*— 2019.— Т. 1.— 10 (385).— С. 48–53.



## Еврокомиссия одобрила препарат Тецентрик® в комбинации с препаратом Авастин® и химиотерапией для первой линии терапии пациентов с неплазматическим типом метастатического рака легкого

Компания «Рош» объявила в начале апреля, что Европейская комиссия одобрила и зарегистрировала препарат Тецентрик® (атезолизумаб) в комбинации с препаратом Авастин® (бевацизумаб), паклитакселом и карбоплатином для применения в первой линии терапии у взрослых с метастатическим неплазматическим немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ). Для пациентов с неплазматическим НМРЛ при наличии мутации EGFR или ALK комбинированная терапия, включающая Тецентрик®, Авастин®, паклитаксел и карбоплатин, должна назначаться только после соответствующей таргетной терапии при отсутствии успеха.

«После сделанного объявления комбинация, включающая Тецентрик®, Авастин® и химиотерапию, станет доступной для пациентов в Европе с распространенным неплазматическим немелкоклеточным раком легкого, — сказал Сандра Хорнинг, главный медицинский директор и глава глобального подразделения по разработке лекарственных препаратов компании

«Рош». — Данное одобрение распространяется на немелкоклеточный рак легкого с мутацией EGFR или ALK после неудачи таргетной терапии; это первый случай для данной подгруппы пациентов, очень нуждающихся в альтернативных вариантах лечения».

Решение об одобрении основывается на результатах исследования III фазы IMpower150, которое показало, что Тецентрик® в комбинации с препаратом Авастин® и химиотерапией обеспечивает значимое продление жизни пациентов по сравнению с препаратом Авастин® и химиотерапией (медиана общей выживаемости [ОВ] = 19,8 по сравнению с 14,9 месяцами; отношение рисков [ОР] = 0,76; 95 %-ный ДИ: 0,63–0,96; p = 0,006) в популяции участников исследования, начавших лечение (ИТТ). Профиль безопасности комбинации с препаратом Тецентрик® согласуется с тем, что наблюдалось в предыдущих исследованиях.



# Система PD-1/PD-L1 при иммунотерапии рака почки. Часть 2. Маркеры и препараты иммунотерапии рака почки



Н. Е. Кушлинский

**Д. С. Набережнов**, м.н.с.<sup>1</sup>

**А. А. Морозов**, врач-уролог<sup>2</sup>

**М. В. Фридман**, к.б.н., с.н.с.<sup>3</sup>

**А. А. Алферов**, аспирант<sup>1</sup>

**В. В. Базаев**, д.м.н., проф., зав. клиникой урологии<sup>2</sup>

**Н. Е. Кушлинский**, д.м.н., проф., член-корр. РАН, зав. лабораторий клинической биохимии<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

<sup>2</sup>ФБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского», г. Москва

<sup>3</sup>ФГБУН «Институт общей генетики имени Н. И. Вавилова» Российской академии наук, г. Москва

## PD-1/PD-L1 pathway at immunotherapy of renal cell carcinoma. Part 2. Functions of signal way PD-1/PD-L1 for immune system and immunotherapy

D. S. Naberezhnov, A. A. Morozov, M. F. Fridman, A. A. Alferov, V. V. Bazaev, N. E. Kushlinsky

National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin, Moscow Regional Research Clinical Institute n.a.

M. F. Vladimirovsky, Institute for General Genetics n.a. N. I. Vavilov; Moscow, Russia

### Резюме

**Рак почки** — злокачественная опухоль, трудно поддающаяся традиционным методам химиотерапии. Во многих случаях выживанию опухолевых клеток способствует гиперэкспрессия белков — контрольных точек иммунной системы (таких как PD-L1), которые позволяют избежать опухолевым клеткам иммунной системы. Одним из направлений современной иммунотерапии является блокирование контрольных точек иммунитета при помощи антител. В данной части обзора нами проведен анализ литературы, описывающей PD-1, PD-L1 и PD-L2 как маркеры для предсказания течения и выбора терапии почечно-клеточного рака. Показано, что PD-L1 является лучшим прогностическим фактором, чем PD-1, PD-L2. Рассмотрены растворимые формы PD-1, PD-L1 как маркеры для неинвазивной диагностики. Дана характеристика препаратам, действующим на систему PD-1/PD-L1. В результате подведен итог о наиболее перспективных препаратах (ипилимуаб, ниволумаб, пембролизумаб и др.) и их комбинациях. В заключении нами рассмотрен текущий прогресс клинических испытаний ингибиторов контрольных точек, сочетание химиотерапии и иммунотерапии, а также безопасность и будущее перспективы развития ингибиторов PD-1/PD-L1.

**Ключевые слова:** PD-1, PD-L1, контрольные точки иммунитета, ингибиторы контрольных точек иммунитета, иммунотерапия опухолей, рак почки

### Summary

**Renal cell carcinoma is highly refractory to conventional chemotherapy.** The survival of tumor cell in several cases is assisted by overexpression of immune checkpoint molecules such as PD-L1 to avoid being attacked by the immune system. One of directions of contemporary immunotherapy is the blocking of checkpoint of immunity by antibodies. This part of review considers meta-analysis of the literature describing PD-1 and its ligands as prognostic markers for choice of therapy for of renal cell carcinoma. The association between PD-L1 and prognosis seems to be more robust than for PD-1 and PD-L2. Soluble forms PD-1 and PD-L1, as markers of non-invasive diagnosis is examined. The characteristic of the drug acting on the PD-1/PD-L1 system is given. In the end the conclusion is about the most effective drugs such as ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab and their combinations is made. We also review the current progress in clinical trials, combination of drug therapy with immunotherapy, safety, and future of checkpoint inhibitors PD-1/PD-L1.

**Key words:** PD-1, PD-L1, checkpoint of immunity, immune checkpoint inhibitors cancer immunotherapy, renal cell carcinoma.

### Введение

Рак почки (почечно-клеточный рак (ПКР), гипернефроидный рак, гипернефрома, почечно-клеточная карцинома, опухоль Гравитца, renal cell carcinoma) — гетерогенная группа злокачественных опухолей, которые развиваются из клеток проксимальных извитых канальцев почки (паренхимы почки). Как было показано в первой части обзора, основным методом лечения почечно-клеточного рака

является радикальная нефрэктомия, однако в последнее время с внедрением в клиническую практику иммунотерапевтических препаратов появилась возможность изменить прогноз течения рака почки. Одними из таких иммунотерапевтических препаратов являются ингибиторы сигнального PD-1. В первой части обзора было показано, что сигнальный путь PD-1 является важнейшей контрольной точ-

кой иммунитета, необходимой для его нормального функционирования и поддержания гомеостаза организма. Во второй части обсуждаются использование PD-1 и PD-L1 как маркеров для предсказания течения (исхода) и выбора терапии разных типов ПКР, известные препараты, действующие на систему PD-1/PD-L1 и результаты использования препаратов и их комбинаций.

## PD-1 и PD-L1 как маркеры для предсказания течения (исхода) и выбора терапии при разных типах почечно-клеточного рака

Учитывая, что механизм действия соответствующих иммунологических препаратов направлен на разрушение взаимодействия PD-1/PD-L1, следует предположить, что наиболее важным условием их применения является определение в опухоли пациентов соответствующих мишеней: рецептора PD-1 или его лигандов PD-L1, PD-L2. В настоящее время экспрессия PD-L2 выявлена в некоторых солидных опухолях, однако связь этого лиганда с эффективностью иммунотерапевтических препаратов не изучена. Сообщали, что экспрессия PD-L2 коррелирует с экспрессией PD-L1 и редко встречается изолированно [1].

Изучению PD-1 и PD-L1, как маркеров иммунотерапии, посвящен ряд исследований. Так, в обзоре F. Erlmeier *et al.* (2017) был проведен мета-анализ исследований роли PD-1 и PD-L1 с целью выявления их прогностического потенциала для разных солидных опухолей. Показано, что при светлоклеточном раке почки PD-L1 считают лучшим прогностическим маркером, чем PD-1 [2]. Экспрессию PD-L1 рассматривают при светлоклеточном раке почки как хороший предиктор эффективности терапии ниволумабом (антитела, ингибирующие PD-1) и атезолизумабом (антитела, ингибирующие PD-L1) [3]. В то же время для других гистологических вариантов ПКР, кроме светлоклеточной карциномы, ни PD-1, ни PD-L1 не имеют прогностического значения. Тем не менее мы рассмотрим ряд недавних работ, посвященных роли PD-1 и PD-L1 для этих заболеваний [2].

Другой мета-анализ работ, проведенный Q. Wang *et al.* (2017) по различным солидным ракам, включал также разные типы карциномы почки: семь исследований для более чем тысячи пациентов [4]. Основными критериями оценки служили общая выживаемость (overall survivals, OS) безрецидивная выживаемость (disease-free survival, DFS), выживаемость без прогрессирования (progression-free survivals, PFS) и их отношение (DFS/PFS) — коэффициент риска (hazard ratio, HR). Для

ПКР повышение экспрессии PD-L1 ассоциировано с низким показателем выживаемости (HR = 5,04) [4]. В то же время для других типов ПКР PD-1 и PD-L1 не является прогностическим фактором. В работе T. Motoshima *et al.* (2017) для папиллярной карциномы (102 пациента) достоверных ассоциаций экспрессии PD-L1 с DFS/PFS не обнаружено, хотя экспрессия была выше для типа 2, чем для типа 1 данной опухоли, а также выше на более поздних 3–4-й стадиях, чем на 1–2-й стадиях опухолевого процесса [5]. Аналогичные ассоциации для этого типа рака почки не были найдены также в работе S. J. Shin *et al.* (2016) [6]. Казалось бы, в этом случае ниволумаб не должен быть эффективным при лечении папиллярной карциномы, однако описаны три клинических случая, когда он проявлял такую эффективность, причем для одного (рецидив метастатической папиллярной карциномы) число PD-L1-позитивных клеток было менее 1% [7].

В то же время в работе X. H. Ning *et al.* (2017) (522 пациента со светлоклеточной карциномой почки, 259 с папиллярной карциномой, 66 с хромофобной карциномой; данные из TCGA по RNA-seq) обнаружили, что более высокий уровень мРНК PD-L1 связан при светлоклеточной карциноме с лучшими показателями общей выживаемости больных, в то время как для других типов ПКР мРНК PD-L1 вообще не является прогностическим фактором [8]. Анализ экспрессии других генов показал большую активацию при высоком уровне мРНК PD-L1 путей, связанных с иммунитетом, в то время как при низком уровне мРНК PD-L1 происходит большая активация путей, связанных с гликолизом и эпителиально-мезенхимальным переходом, то есть прогрессией опухоли. Этот результат находится в противоречии с данными других работ. Впрочем, уже упоминалось, что мРНК PD-L1 может быть обнаружен в более широком круге тканей, чем экспрессия белка. Следует также отметить, что если в регуляции концентрации PD-L1 значительную роль действительно играет деградация самого белка, то данные по мРНК являются лишь косвенными. Кроме

того, не менее значимой может быть экспрессия PD-L1 не на клетках самой опухоли, а на других типах клеток, изучить которую ретроспективно по образцам не представляется возможным.

В работе S. J. Shin *et al.* (2016) экспрессия PD-L1 была оценена в 425 образцах от больных разными типами ПКР, полученных после операции [9]. Экспрессию PD-L1 выявили в 9,4% образцов независимо от гистологического подтипа. Для светлоклеточного рака почки экспрессия PD-L1 ассоциировалась с ядерной дифференцировкой, некрозом, саркоматоидной трансформацией, экспрессией C-Met и VEGF. При папиллярном ПКР наблюдали позитивную корреляцию между экспрессией PD-L1 и EGFR. При светлоклеточном раке почки (но не при папиллярном) экспрессия PD-L1 коррелирует с показателями более низкой безрецидивной и общей выживаемости [9].

Ретроспективный анализ проведенный S. F. Kammerer-Jacquet *et al.* (2017) 98 образцов светлоклеточной карциномы почки показал, что экспрессия PD-L1 коррелирует с отсутствием инактивации VHL в опухоли, высокой плотностью PD-1, а также с неблагоприятным прогнозом выживаемости и такими его предикторами, как наличие метастазов, саркоматоидного компонента и повышенной экспрессии VEGF [10].

Позднее теми же авторами для 90 образцов светлоклеточной карциномы почки с метастазами от больных, подвергнутых терапии сунитинибом, показано, что экспрессия c-Met коррелировала с повышенной экспрессией PD-L1, хотя влияния на клинический исход болезни не обнаружено [11].

R. W. Joseph *et al.* (2015) была изучена экспрессия PD-1 и PD-L1 в светлоклеточном раке почки с саркоматоидной дифференцировкой [12]. В 89% образцы (26 больных) были PD-L1 позитивны. Из этих образцов в половине случаев наблюдали также коэкспрессию PD-1. При этом только в одном из 29 наблюдений светлоклеточного рака почки отметили коэкспрессию PD-1 и PD-L1. Авторы сделали вывод, что пациенты с таким типом дифференцировки — кандидаты для анти-PD-1/PD-L1-терапии [9].

Согласно F. Kawakami *et al.* (2017) для саркоматоидной почечно-клеточной карциномы (118 пациентов vs 92 пациентов со светлоклеточным раком почки в IV стадии) тест H-score для PD-L1 был достоверно выше, чем для типичного светлоклеточного рака, причем для 41,3% пациентов тест достигал 10 и более [13]. Достоверно выше была также плотность PD-1-позитивных клеток как в самой опухоли, так и в инвазивном фронте новообразования. Обнаружено, что 41% клеток саркоматоидного компонента опухоли и 8% эпителиоидного компонента были PD-L1-позитивными и TIL-позитивными.

При транслокационной форме Xp11.2 ПКР (36 пациентов) экспрессия PD-L1 (у 9 пациентов) коррелировала с более распространенной стадией опухолевого процесса, региональными метастазами в лимфоузлах и дистантными метастазами, а также худшим прогнозом безрецидивной и общей выживаемости [14].

Таким образом, результаты иммуногистохимического исследования экспрессии PD-L1 и его связи с эффективностью анти-PD-1 терапии в ряде крупных рандомизированных исследований оказались противоречивыми. Исследователи полагают, что эффективность воздействия иммунотерапевтических препаратов на систему PD-1/PD-L1 зависит от препарата и заболевания. Например, по данным R.J. Motzer *et al.* [15] и D.F. McDermott *et al.* [16] при лечении больных ПКР ниволумабом не выявлено связи экспрессии PD-L1 с показателями общей выживаемости. Это может быть связано с рядом факторов.

Полагают, что экспрессия PD-L1 может изменяться:

1. в процессе течения опухолевого процесса в связи с появлением новых клеточных клонов в опухоли, а также возможны различия в экспрессии данного биомаркера в пределах одного очага (феномен опухолевой гетерогенности);
2. на фоне применения тирозинкиназных ингибиторов, подавляющих активность EGFR, ALK, VEGF [17];
3. при проведении химиотерапии, лучевой терапии, когда погибшие

опухолевые клетки высвобождают большое число антигенов, распознающихся иммунной системой пациента с последующим развитием в опухоли воспалительных процессов и ее инфильтрации клетками иммунной системы, способных экспрессировать PD-L1 [18];

4. под влиянием цитоплазматической экспрессии PD-L1, который не связывается с рецептором на поверхности иммунных клеток, поэтому не несет клинической значимости, что приводит к ложноположительным результатам. См., например, Q.-X. Qu *et al.* [19], где отмечается, что в то время как мембранная экспрессия PD-L1 ингибирует активность Т-киллеров, цитоплазматическая может вносить свой вклад в рост опухоли;
5. в зависимости от техники гистологической обработки опухолевых образцов, от используемых антител, отличающихся по своей аффинности, специфичности, способности связываться с разными эпитопами PD-L1 и интерпретации полученных результатов патологоанатомом [20]. Так, например, FDA в 2015 году одобрило два диагностических теста для оценки экспрессии PD-L1 в опухоли: PDL1 IHC 22C3 pharmDx для определения показаний к назначению пембролизумаба и 28-8 pharmDx — к назначению ниволумаба. В данных тестах используют разные антитела, которые отличаются по своей аффинности и специфичности и могут связываться с разными эпитопами PD-L1. Более того, при использовании теста 22C3 положительным результатом считается выявление экспрессии PD-L1  $\geq 50\%$  окрашенных клеток, при использовании 28-8 —  $\geq 1\%$  [20]. Это делает невозможным прямое сравнение результатов тестирования, полученных при помощи других тестов. При этом экспрессировать PD-L1 способны не только клетки самой опухоли, но и инфильтрирующие опухоль клетки иммунной системы, и на данном этапе исследований неизвестно, какой характер экспрессии обладает наибольшей

клинической значимостью и должен учитываться при определении PD-L1 статуса опухоли;

6. в зависимости от времени взятия биопсии (которая могла быть получена за месяцы или годы до начала лечения иммунотерапевтическими препаратами). Результаты могут неточно отражать экспрессию PD-L1 в опухоли и приводить к ложноположительным или ложноотрицательным результатам [21];
7. при генетических изменениях в генах PD-L1 и PD-L2 (амплификация, полисомия, приобретение копии 9p24.1), которые могут оказаться причиной ложноположительных и ложноотрицательных результатов определения экспрессии лигандов при ИГХ исследовании, но могут быть выявлены методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH). При этом мутации в генах PTEN, ALK, LKB1 также могут приводить к повышению секреции PD-L1 опухолевыми клетками, что делает перспективным их изучение в качестве биомаркеров эффективности иммунотерапии. Однако на данном этапе исследований не выявлено каких-либо специфических мутаций, ассоциированных с эффективностью иммунотерапии [21]. Эффективность иммунотерапевтических препаратов связана не с отдельными мутациями, а возрастает по мере увеличения их числа в опухолевых клетках, однако мутационная нагрузка не всегда коррелирует с эффективностью иммунотерапии. Вероятной причиной этого является большой разброс в антигенности возникающих мутаций и возникновения эпитопов, которые могли бы быть распознаны иммунной системой. По данным проведенных исследований, такие эпитопы образуются примерно при каждой 1–3-й мутации из 30–50 возникающих мутаций. По этой причине использование мутационной нагрузки в качестве биомаркера на данном этапе исследований не представляется возможным;
8. нарушением системы репарации неспаренных оснований (mismatch repair, MMR) (MCH) — с нако-

плением большого количества соматических мутаций в опухоли, которые потенциально могут быть распознаны иммунной системой [22]. Проведение геномного секвенирования у онкологических больных показало, что в опухолях с МСН в среднем содержится в десятки и сотни раз больше соматических мутаций по сравнению с опухолями с нормальным функционированием системы репарации. Это подтверждает тот факт, что у пациентов без наличия дефектов репарации практически не отметили клинического ответа на иммунотерапию. Однако помимо этого, опухоли с МСН характеризуются выраженной лимфоцитарной инфильтрацией. Клинические исследования D. T. Le *et al.* [22] и P. C. Tumeh *et al.* [23] полагают, что наличие инфильтрации опухоли Т-киллерами типа CD8<sup>+</sup> (способными распознавать антиген, презентированный в ассоциации с молекулами главного комплекса гистосовместимости класса I) может являться одним из необходимых условий для реализации клинического эффекта иммунотерапевтических препаратов;

9. у многих пациентов отмечается выраженный клинический ответ на применение данных препаратов в отсутствие определяемого уровня экспрессии PD-L1, справедливо может быть и обратное. Вероятной причиной этого являются ложноположительные и ложноотрицательные результаты определения экспрессии данного биомаркера, полученные при помощи ИГХ.

В связи с отсутствием предиктивного значения экспрессии PD-L1 проводится поиск дополнительных биомаркеров эффективности применения иммунотерапевтических препаратов [24].

#### **Дополнительные предикторы эффективности анти-PD-1 / анти-PD-L1-терапии**

T. Yuasa *et al.* (2017) отметили, что поскольку подавляющее воздействие на PD-1 путь активирует цитотоксические Т-лимфоциты, то его значимость

зависит от экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости, а также от количества неоантигенов на поверхности опухолевых клеток, то есть практически от количества новых мутаций на клетку опухоли [3]. Таким образом, чем сильнее генетическая нестабильность данного вида рака, тем лучше должен быть ответ на ингибиторы контрольной точки. С. Ciccavese *et al.* (2017) тоже выделили данный фактор как значимый, в том числе конкретно для ПКР [25]. Кроме того, авторы полагают, что предиктором может быть также состояние кишечного микробиома, и ссылаются на работу [26], в которой показано, что пациенты с метастатическим ПКР имели достоверно худший прогноз после анти-PD-1 / анти-PD-L1 — терапии, если до нее были пролечены антибиотиками широкого спектра действия, даже при учете других прогностических факторов. Это исследование выполнено всего у 80 пациентов с метастатическим ПКР, из которых антибиотиками (главным образом фторхинолонами и бета-лактамами) было пролечено 16 человек [26], но оно представляет существенный интерес, поскольку до начала применения иммунотерапевтических препаратов кишечный микробиом может быть частично восстановлен.

#### **Препараты, действующие на систему PD-1/PD-L1**

Современные иммунотерапевтические препараты позволяют добиться клинического ответа при широком спектре злокачественных опухолей. Первоначально эффективность их применения была показана у больных метастатической меланомой и НМРЛ, в дальнейшем к этому списку добавились ПКР, плоскоклеточный рак головы и шеи, рак мочевого пузыря и, по всей видимости, скоро в него войдут другие злокачественные опухоли. Опыт применения ингибиторов контрольных точек иммунитета демонстрирует их универсальность и способность вызывать клинический эффект при многих формах злокачественных новообразований. Важным преимуществом иммунотерапии является то, что препараты этого класса

не оказывают прямого воздействия на опухолевые клетки, но восстанавливают реактивность собственной иммунной системы организма. Отсутствию непосредственного влияния на опухолевые клетки должно снижать риск развития резистентности.

Результаты применения современных иммунотерапевтических препаратов показывают, что достигнутый клинический ответ может сохраняться в течение длительного времени после завершения курса лечения. У пациентов с отсутствием прогрессирования болезни в течение 3–4 лет после проведенного лечения практически не отмечается случаев прогрессирования заболевания. Описанные преимущества стали основанием для регистрации ряда иммунотерапевтических препаратов во многих странах.

Практически у всех современных иммунотерапевтических препаратов отмечена выраженная в разной степени противоопухолевая активность, а также хорошая переносимость по сравнению с химиотерапией и таргетными препаратами, что связано с отсутствием прямого повреждающего действия на клетки. Несмотря на перечисленные преимущества иммунотерапии, механизмы, через которые реализуется эффект иммунотерапевтических препаратов, во многом остаются неизвестными. У ряда пациентов отмечается нечувствительность опухолей к препаратам, и в последующем наблюдается прогрессирование опухолевого процесса на фоне проводимого лечения. Это стимулирует поиск прогностических и в первую очередь предиктивных маркеров для выделения группы больных, иммунотерапевтическое лечение которых будет эффективным. В сфере внимания клиницистов, заинтересованных в повышении эффективности своевременной диагностики и лечения ПКР, находится выявление новых биомаркеров опухолевого процесса и мишеней целенаправленной (таргетной) терапии [27–31].

Важнейшей проблемой при проведении иммунотерапии онкологическим больным являются побочные эффекты, которые связаны с развитием аутоиммунных реакций, поскольку они подавляют механизмы,

Таблица 3  
**Препараты, действующие на систему PD-1/PD-L1 [31]**

Препарат	Клиническая фаза исследования	Линия химиотерапии	Нозологическая форма	Схема лечения	Протокол
Ниволумаб	IV	II	RCC	Ниволумаб	NCT02596035
Атезолизумаб	III	I	RCC	Атезолизумаб + бевацизумаб Сунитиниб	NCT02420821
Авелумаб	III	I	RCC	Авелумаб + акситиниб Сунитиниб	NCT02684006
Ниволумаб + Ипилимумаб	III	I	RCC	Ниволумаб + ипилимумаб Сунитиниб	NCT02231749
Атезолизумаб	II	I	RCC	Атезолизумаб атезолизумаб + бевацизумаб Сунитиниб	NCT01984242
Ипилимумаб	II	I / II	RCC	Ипилимумаб	NCT00057889
Ниволумаб	II	I	RCC	Ниволумаб (до и после операции)	NCT02446860
Атезолизумаб	I/II	II	Solid tumors	Атезолизумаб + варлилумаб	NCT02543645
Пембролизумаб	I/II	I	RCC	Пембролизумаб Пазопаниб Пембролизумаб + пазопаниб	NCT02014636
Пембролизумаб	I/II	I / II	RCC	Пембролизумаб + бевацизумаб	NCT02348008
Пембролизумаб	I/II	I / II	RCC	Пембролизумаб + вориностат	NCT02619253
Пембролизумаб	I/II	II	Solid tumors	Пембролизумаб + левнатиниб	NCT02501096
Пембролизумаб	I/II	II	Solid tumors	Пембролизумаб + эпакадостат	NCT02178722
Ниволумаб	I/II	II	Solid tumors	Ниволумаб + варлилумаб	NCT02335918
Атезолизумаб	I	II	Solid tumors	Атезолизумаб + CPI-444 CPI-444	NCT02655822
Авелумаб	I	I	RCC	Авелумаб + акситиниб	NCT02493751
Дурвалумаб + AMP-514	I	II	Solid tumors	Дурвалумаб + AMP-514	NCT02118337
Дурвалумаб + Тремелимумаб	I	II	Solid tumors	Дурвалумаб + тремелимумаб	NCT01975831
Ипилимумаб	I	II	Solid tumors	Ипилимумаб + MGA271	NCT02381314
Пембролизумаб	I	I	RCC	Пембролизумаб + акситиниб	NCT02133742
Пембролизумаб	I	II	Solid tumors	Пембролизумаб + зивафиберцепт	NCT02298959
Пембролизумаб	I	II	Solid tumors	Пембролизумаб + INCB039110 Пембролизумаб + INCB050465	NCT02646748
Пембролизумаб	I	II	Solid tumors	Пембролизумаб + MGA271	NCT02475213
Пембролизумаб + Ипилимумаб	I	II	RCC, melanoma	Пембролизумаб Пембролизумаб + ипилимумаб Пембролизумаб + ПЕГ ИФН-α-2b	NCT02089685
Ниволумаб	I	I / II	RCC	Ниволумаб + сунитиниб Ниволумаб + пазопаниб Ниволумаб + ипилимумаб	NCT01472081
Ниволумаб	I	II	Solid tumors	Ниволумаб + ИФН-γ	NCT02614456
Ниволумаб	N/A	I / II	RCC	Ниволумаб Ниволумаб + бевацизумаб Ниволумаб + ипилимумаб	NCT02210117

Примечание: варлилумаб — антиCD27 моноклональное антитело; вориностат — ингибитор гистоновой деацетилазы; ипакадостат — ингибитор индоламин-2,3-диоксигеназы; CPI-444 — антагонист аденозин-A2A рецептора; AMP-514 — анти PD-1 моноклональное антитело; MGA271 — анти-V7-N3 моноклональное антитело; INCB039110 — ингибитор JAK с селективностью к JAK1; INCB050465 — PI3K-дельта ингибитор); ипилимумаб — моноклональное антитело против CTLA-4; тремелимумаб — полноразмерное человеческое моноклональное антитело против CTLA-4.

отвечающие в физиологических условиях за предотвращение агрессии иммунной системы в отношении собственных тканей. Так, на фоне проведения иммунотерапии возможно развитие ряда побочных эффектов с различной частотой (в 5–10% при лечении ниволумабом и пембролизумабом; в 22–24% — ипилимумабом; в 54–55% — ниволумабом и ипилимумабом), включая угрожающие жизни осложнения вследствие развития тя-

желых аутоиммунных реакций [32]. При этом возможно поражение любых органов и систем с соответствующими клиническими проявлениями: гепатит, пневмонит, колит, поражение эндокринных органов (панкреатит, тиреоидит, надпочечниковая и гипотизарная недостаточность), кожи, мышц [33–35]. Однако при использовании анти-PD-1-препаратов необходимость прекращения терапии по причине развития токсичности возникает только у 5% больных.

В отличие от химиотерапии, оценка эффективности иммунотерапевтических препаратов, которые не обладают прямым противоопухолевым действием, но восстанавливают реактивность собственной иммунной системы организма, проводится по особым критериям ответа irRC (immune related Response Criteria — иммуноопосредованные критерии ответа) [36]. В настоящее время выделено несколько разновидностей ответа на иммунотерапию, которые означают отсутствие прогрессирования заболевания: 1) уменьшение размеров существующих очагов без возникновения новых; 2) длительная стабилизация размеров опухоли с последующим уменьшением ее в размерах; 3) уменьшение в размерах опухоли после первоначального их увеличения; 4) уменьшение в размерах некоторых очагов опухоли при появлении новых.

В табл. 3 перечислены клинические исследования соответствующих препаратов (отдельно или в комбинации с другими препаратами).

### **Краткая характеристика ингибиторов PD-1/PD-L1 — пути, используемых при почечно-клеточном раке**

*Ипилимумаб (Ервой)* одобрен FDA для применения в первой линии терапии меланомы, а также для адъювантной терапии пациентов с III стадией этого заболевания после радикального удаления опухоли и вовлеченных в опухолевый процесс лимфатических узлов. Препарат является антителом человека, связывающим CTLA-4. Часто применяется в комбинации с ниволумабом.

*Ниволумаб.* При ПКР препаратом второй линии является ингиби-

тор PD-1 ниволумаб. Он известен под торговым названием Опдиво. Это гуманизованное IgG4 изотипа анти-PD-1 моноклональное антитело. Тяжелая  $\gamma$ -1 цепь гуманизована на 91,8%, легкая к-цепь гуманизована на 98,9%. Препарат был получен Medarex, разработан Medarex и Ono Pharmaceutical и выведен на рынок Bristol-Myers Squibb (которая приобрела Medarex в 2009 году) и Ono. Согласно официальной инструкции повышает риск тяжелого иммунного опосредованного воспаления легких, толстой кишки, печени, почек (с сопутствующей дисфункцией почек), а также иммуностимулированного гипотиреоза и гипертиреоза [31].

*Пембролизумаб, МК-3475* или ламбролизумаб — высокоселективное гуманизованное антитело IgG4 изотипа против PD-1. Известен под торговой маркой Кейтруда. Права на препарат принадлежат компании Merck. В 2017 году FDA одобрило его применение при неоперабельных или метастатических солидных опухолях с проявлениями генетической нестабильности. Несовместим с приемом кортикостероидов и иммуносупрессоров. Может вызывать воспаление легких, эндокринных органов, кишечника, печени и почек [31].

*АМР-514 или МЕD10680* — гуманизованное IgG4 моноклональное антитело против PD-1. Разработан компанией AstraZeneca. Сообщали (NCT02118337), что применение в дозах 10 мг совместно с дирвалумабом хорошо переносится.

*Авелумаб* — полноразмерное моноклональное человеческое антитело IgG1 изотипа к PD-L1, разработанное Merck KGaA, Pfizer и Eli Lilly Company. Известно под торговой маркой Бавенцио. Побочные эффекты близки к побочным эффектам ниволумаба и пембролизумаба [31]. Может индуцировать антителозависимую цитотоксичность (ADCC), поскольку содержит Fc-участок [31].

*Атезолизумаб* — полностью гуманизованное моноклональное антитело IgG1 изотипа против PD-L1. Блокирует взаимодействие PD-L1 с PD-1 и рецепторами CD 80. Продвигается компанией Roche. Извест-

стен под торговой маркой Тецентриг. Наиболее обычное из тяжелых побочных эффектов — инфекционное воспаление мочевыводящих путей, среди других — прочие инфекции, слабость, снижение аппетита, тошнота [31].

*Дурвалумаб* — каппа-цепь G1 человеческого иммуноглобулина, являющегося моноклональным антителом, блокирующим взаимодействие PD-L1 с PD-1 (но не PD-L2) и CD 80. Разработан англо-шведской фармацевтической компанией Medimmune/AstraZeneca. Одобрен FDA в качестве иммунотерапии при онкологических заболеваниях. Не проявляет антителозависимой цитотоксичности. При лечении НМРЛ незначительно повышал побочные эффекты по сравнению с плацебо [31].

В Российской Федерации в 2016 году Ервой, Кейтруда и Опдиво были зарегистрированы для лечения меланомы. Пембролизумаб одобрен также к применению в качестве первой линии терапии распространенного НМРЛ с высоким уровнем экспрессии PD-L1 ( $\geq 50\%$ ).

### **Наиболее обнадеживающие результаты: препараты и комбинации**

В настоящее время получены первые результаты терапии светлоклеточной карциномы почки ингибиторами PD-1 и PD-L1 в качестве монопрепаратов или в сочетании с ингибиторами тирозинкиназ / антителами к VEGF и ведутся испытания аналогичной терапии при других видах ПКР. Полный перечень всех препаратов и проводимых испытаний можно найти в работе [31] (табл. 3). Мы выделим только те варианты, которые уже показали себя как наиболее перспективные [37].

В 2015 году ниволумаб стал первым ингибитором контрольной точки, который был признан Food and Drug Administration (FDA, США) и European Medicine Agency (EMA) препаратом второй линии для лечения метастатического ПКР.

В клинических исследованиях Checkmate-016, NCT01472081 комбинации ниволумаб-сунитиниб и ниволумаб-пазопаниб дали лучшие ре-

зультаты, чем одиночное применение ингибиторов тирозинкиназ, несмотря на высокую частоту побочных реакций [37, 38].

Продолжаются исследования комбинации пембролизумаб-бевацизумаб, показавшей хорошие результаты для больных, у которых уже была отмена хотя бы одной системной терапии, и не связанной с побочными эффектами третьей и более степени (NCT02348008).

Хороший ответ, несмотря на побочные эффекты, наблюдали также для комбинации пембролизумаб-акситиниб у 52 пациентов, ранее не получавших лечения в клинических испытаниях Keynote-018, NCT02014636.

Обнадёживающе выглядят также результаты лечения комбинацией авелумаб-акситиниб в качестве терапии первой линии для больных на поздних стадиях [37].

При лечении больных раком на более распространенных стадиях хорошие результаты, несмотря на побочные эффекты, отмечены при лечении атезолизумабом в качестве монопрепарата или в комбинации с бевацизумабом, а также с другими препаратами [39], особенно для пациентов с высоким уровнем экспрессии PD-L1 на иммунных клетках (IMmotion 150, NCT01984242) [37].

### Некоторые перспективные дополнительные мишени для комбинированной терапии с анти-PD-1/PD-L1

Как известно (часть 1, табл. 2), ведутся клинические исследования сочетаний анти-PD-1/PD-L1 –терапии с ингибиторами гистоновой деацетилазы. Как известно, и метилирование ДНК, и модификация гистонов играют важную роль в развитии ПКР. Применительно к светлоклеточному раку почки этот вопрос обозревается, например в [40]. В плане поиска ключевых точек, перспективных для терапевтического воздействия, интересен также цитокин OX-40, подавляющий образование Th17-хелперов и продукцию ими IL-17 за счет эпигенетического механизма — RelB-опосредованного рекрутирования метилтрансфераз [41]. Ингибиторы OX40 хорошо переносятся и усиливают клеточный иммунитет,

пролиферацию Т-хелперов и супрессоров и специфический ответ на опухоль, они применяются при лечении метастатических опухолей [42, 43].

S. R. Woo *et al.* (2012) отмечают также перспективность использования в сочетании с ингибиторами PD-1/PD-L1 — пути ингибиторов LAG-3, указывая на значительный синергический эффект для мышинных моделей. LAG-3 экспрессируется на поверхности дендритных клеток, В-клеток, натуральных киллеров и других Т-клеток. Он подавляет пролиферацию и активацию Т-клеток, являясь лигандом МНС класса II [44].

Еще одной перспективной мишенью для комбинированной с анти-PD-1/PD-L1 — терапии является GITR (receptor glucocorticoid-induced TNFR related protein). GITR экспрессируется миелоидными клетками, В-клетками, Т-клетками, в том числе натуральными киллерами и Tregs. Снижение уровня GITR индуцирует пролиферацию и активацию как Т-киллеров, так и хелперных Т-клеток, а также продукцию ими цитокинов. Кроме того, оно может уменьшать иммуносупрессивную активность Tregs, что ассоциировано с потерей экспрессии Foxp3 опухоль-ассоциированными Tregs [45–47]. Для мышинной модели рака яичников комбинированная анти-PD-1 и анти-GITR-терапия приводила к значимому подавлению роста опухоли [48].

В настоящее время в клинических исследованиях продолжается изучение возможности повышения эффективности противоопухолевой терапии путем применения различных комбинаций иммунотерапевтических препаратов с другими методами лечения, включая химиотерапию, таргетную и лучевую терапию. Предполагается, что путем сочетанного воздействия на опухоль и иммунную систему можно добиться наилучших результатов лечения. Помимо этого, на этапе доклинических и клинических испытаний находятся препараты, направленные на восстановление активности различных звеньев иммунной системы. Дальнейшие исследования должны уточнить роль иммунотерапии в лечении злокачественных новообразований.

### Список литературы

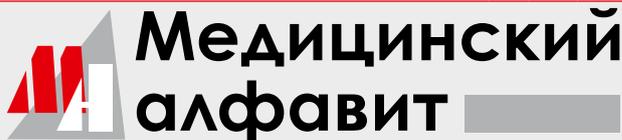
1. Taube J. M., Klein A., Brahmer J. R., Xu H., Pan X., Kim J. H., Chen L., Pardoll D. M., Topalian S. L., Anders R. A. Association of PD-1, PD-1 ligands, and other features of the tumor immune micro-environment with response to anti-PD-1 therapy. *Clin. Cancer Res.* 2014; 20 (19): 5064–5074.
2. Erlmeier F., Weichert W., Schrader A. J., Autenrieth M., Hartmann A., Steffens S., Ivanyi P. Prognostic impact of PD-1 and its ligands in renal cell carcinoma. *Med. Oncol.* 2017; 34 (6): 99.
3. Yuasa T., Masuda H., Yamamoto S., Numao N., Yonese J. Biomarkers to predict prognosis and response to checkpoint inhibitors. *Int. J. Clin. Oncol.* 2017; (4): 629–634.
4. Wang Q., Liu F., Liu L. Prognostic significance of PD-L1 in solid tumor: An updated meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96 (18): e6369.
5. Mofoshima T., Komohara Y., Ma C., Dewi A. K., Noguchi H., Yamada S., Nakayama T., Kitada S., Kawano Y., Takahashi W., Sugimoto M., Takeya M., Fujimoto N., Oda Y., Eto M. PD-L1 expression in papillary renal cell carcinoma. *BMC Urol.* 2017; 17 (1): 8.
6. Shin S. J., Jeon Y. K., Kim P. J., Cho Y. M., Koh J., Chung D. H., Go H. Clinicopathologic Analysis of PD-L1 and PD-L2 Expression in Renal Cell Carcinoma: Association with Oncogenic Proteins Status. *Ann. Sur. Oncol.* 2016; 23 (2): 694–702.
7. Adrianzen Herrera D. A., Fleisig S. B., Gartrell B. A. Impressive and durable response to nivolumab in a patient with metastatic type 2 papillary renal cell carcinoma: On-label but without evidence. *Invest. New Drugs.* 2017; 35 (5): 665–668.
8. Ning X. H., Gong Y. Q., He S. M., Li T., Wang J. Y., Peng S. H., Chen J. C., Liu J. Y., Qi N. N., Guo Y. L., Gong K. Higher programmed cell death 1 ligand 1 (PD-L1) mRNA level in clear cell renal cell carcinomas is associated with a favorable outcome due to the active immune responses in tumor tissues. *Oncotarget.* 2017; 8 (2): 3355–3363.
9. Shin S. J., Jeon Y. K., Kim P. J., Cho Y. M., Koh J., Chung D. H., Go H. Clinicopathologic Analysis of PD-L1 and PD-L2 Expression in Renal Cell Carcinoma: Association with Oncogenic Proteins Status. *Ann. Sur. Oncol.* 2016; 23 (2): 694–702.
10. Kammerer-Jacquet S. F., Crouzet L., Brunot A., Dagher J., Pladys A., Edeline J., Laguerre B., Peyronnet B., Mathieu R., Verhoest G., Patard J. J., Lespagnol A., Mosser J., Denis M., Messai Y., Gad-Lapiteau S., Chouaib S., Belaud-Rotureau M. A., Bensalah K., Rioux-Leclercq N. Independent association of PD-L1 expression with non-activated VHL clear cell renal cell carcinoma-A finding with therapeutic potential. *Int. J. Cancer.* 2017; 140 (1): 142–148.
11. Kammerer-Jacquet S. F., Medane S., Bensalah K., Bernhard J. C., Yacoub M., Dupuis F., Ravaud A., Verhoest G., Mathieu R., Peyronnet B., Brunot A., Laguerre B., Lespagnol A., Mosser J., Dugay F., Belaud-Rotureau M. A., Rioux-Leclercq N. Correlation of c-MET Expression with PD-L1 Expression in Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma Treated by Sunitinib First-Line Therapy. *Target Oncol.* 2017; 12 (4): 487–494.
12. Joseph R. W., Millis S. Z., Carballido E. M. *et al.* PD-1 and PD-L1 Expression in Renal Cell Carcinoma with Sarcomatoid Differentiation. *Cancer Immunol. Res.* 2015; 3 (12): 1303–1307.
13. Kawakami F., Sircar K., Rodriguez-Canales J., Fellman B. M., Urbauer D. L., Tamboli P., Tannir N. M., Jonasch E., Wistuba I. I., Wood C. G., Karam J. A. Programmed cell death ligand 1 and tumor-infiltrating lymphocyte status in patients with renal cell carcinoma and sarcomatoid dedifferentiation. *Cancer.* 2017; 123 (24): 4823–4831.
14. Alaghebandan R., Stehlik J., Trpkov K., Magi-Galluzzi C., Condomundo E., Pane Foix M., Berney D., Sibony M., Suster S., Agaimy A., Montiel D. P., Pivovarcikova K., Michalova K., Daum

- O., Ondic O., Rotterova P., Dusek M., Hora M., Michal M., Hes O. Programmed death-1 (PD-1) receptor/PD-1 ligand (PD-L1) expression in fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma. *Ann. Diagn. Pathol.* 2017; 29: 17–22.
15. Motzer R. J., Escudier B., McDermott D. F., George S., Hammers H. J., Srinivas S., Tykodi S. S., Sosman J. A., Procopio G., Plimack E. R., Castellano D., Choueiri T. K., Gurney H., Donskov F., Bono P., Wagstaff J., Gauler T. C., Ueda T., Tomita Y., Schutz F. A., Kollmannsberger C., Lar-kin J., Ravaud A., Simon J. S., Xu L. A., Wax-man I. M., Sharma P.; CheckMate 025 Investigators. CheckMate 025 Investigators. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373 (19): 1803–1813.
  16. McDermott D. F., Sosman J. A., Sznol M., Massard C., Gordon M. S., Hamid O., Powderly J. D., Infante J. R., Fassò M., Wang Y. V., Zou W., Hegde P. S., Fine G. D., Powles T., Atezolizumab, an Anti-Programmed Death-Ligand 1 Antibody, in Metastatic Renal Cell Carcinoma: Long-Term Safety, Clinical Activity, and Immune Correlates From a Phase Ia Study. *J. Clin. Oncol.* 2016; 34 (8): 833–842.
  17. Gainor J. F., Sequist L. V., Shaw A. T., Azzoli C. G., Piotrowska Z., Huynh T., Fulton L., Schultz K., Hata A. N., Engelman G. A., Mino-Kenudson M. Clinical correlation and frequency of programmed death ligand-1 (PD-L1) expression in EGFR-mutant and ALK-rearranged non-small cell lung cancer (NSCLC). *J. Clin. Oncol.* 2015; 33 [suppl.]; abstr. 8012.
  18. Bhattacharyya T., Purushothaman K., Puthiyottil S. S., Bhattacharjee A., Muttah G. Immunological interactions in radiotherapy — opening a new window of opportunity. *Ann. Transl. Med.* 2016; 4 (3): 51.
  19. Qu Q.-X., Xie F., Huang Q., Zhang X.-G. Membranous and Cytoplasmic Expression of PD-L1 in Ovarian Cancer Cells. *Cell Physiol. Biochem.* 2017; 43: 1893–1906.
  20. Topalian S. L., Taube J. M., Anders R. A., Pardoll D. M. Mechanism-driven biomarkers to guide immune checkpoint blockade in cancer therapy. *Nat. Rev. Cancer.* 2016; 16 (5): 275–287.
  21. Madore J., Vilain R. E., Menzies A. M., Kakavand H., Wilmott J. S., Hyman J., Yearley J. H., Kefford R. F., Thompson J. F., Long G. V., Hersey P., Scolyer R. A. PD-L1 expression in melanoma shows marked heterogeneity within and between patients: implications for anti-PD-1/PD-L1 clinical trials. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2015; 28 (3): 245–253.
  22. Le D. T., Uram J. N., Wang H., Bartlett B. R., Kemberling H., Eyring A. D., Skora A. D., Luber B. S., Azad N. S., Laheru D., Biedrzycki B., Donehower R. C., Zaheer A., Fisher G. A., Crocenzi T. S., Lee J. J., Duffy S. M., Goldberg R. M., de la Chapelle A., Koshiji M., Bahjee J., Huebner T., Hruban R. H., Wood L. D., Cuka N., Pardoll D. M., Papadopoulos N., Kinzler K. W., Zhou S., Cornish T. C., Taube J. M., Anders R. A., Eshleman J. R., Vogelstein B., Diaz L. A. Jr. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372 (26): 2509–2520.
  23. Tumeq P. C., Harview C. L., Yearley J. H., Shin-taku I. P., Taylor E. J., Robert L., Chmielowski B., Spasic M., Henry G., Ciobanu V., West A. N., Carmona M., Kivork C., Seja E., Cherry G., Guff-errez A. J., Grogan T. R., Mateus C., Tomasic G., Glaspy J. A., Emerson R. O., Robins H., Pierce R. H., Elashoff D. A., Robert C., Ribas A. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature.* 2014; 515 (7528): 568–571.
  24. Zhang Y., Zhu W., Zhang X., Qu Q., Zhang L. Expression and clinical significance of programmed death-1 on lymphocytes and programmed death ligand-1 on monocytes in the peripheral blood of patients with cervical cancer. *Oncol. Lett.* 2017; 14 (6): 7225–7231.
  25. Ciccarese C., Di Nunno V., Iacovelli R., Massari F. Future perspectives for personalized immunotherapy in renal cell carcinoma. *Expert. Opin. Biol. Ther.* 2017; 17 (9): 1049–1052.
  26. Derosa L., Routy B., Enot D., Baciarello G., Massard D., Loriot. Impact of antibiotics on outcome in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with immune checkpoint inhibitors. *J. Clin. Oncol.* 2017; 35 (Suppl. 6): 462.
  27. Биологические маркеры опухолей: фундаментальные и клинические исследования (Под ред. Н. Е. Кушлинского и М. А. Красильникова) / М.: Издательство ПАМН, 2017. 632с. [Biological markers of tumors: fundamental and clinical studies (Edited by N. E. Kushlinskii and M. A. Krasil'nikov) / M.: RAMS Publishing house, 2017. 632s. (In Russ.).]
  28. Shoji S., Nakano M., Sato H., Tang X. Y., Osamura Y. R., Terachi T., Uchida T., Takeya K. The current status of tailor-made medicine with molecular biomarkers for patients with clear cell renal cell carcinoma. *Clin. Exp. Metastasis.* 2014; 31 (1): 111–134.
  29. Dizon D. S., Krilov L., Cohen E., Gangadhar T., Ganz P. A., Hensing T. A., Hunger S., Krishnamurthi S. S., Lassman A. B., Markham M. J., Mayer E., Neuss M., Pal S. K., Richardson L. C., Schilsky R., Schwartz G. K., Spriggs D. R., Villalona-Calero M. A., Villani G., Masters G. Clinical Cancer Advances 2016: Annual Report on Progress Against Cancer From the American Society of Clinical Oncology. *J. Clin. Oncol.* 2016; 34 (9): 987–1011.
  30. Barata P. C., Rini B. Treatment of renal cell carcinoma: Current status and future directions. *CA Cancer J. Clin.* 2017; 67 (6): 507–524.
  31. Liu K. G., Gupta S., Goeel S. Immunotherapy: incorporation in the evolving paradigm of renal cancer management and future prospects. *Oncotarget.* 2017; 8 (10): 17313–17327.
  32. Hofmann L., Forschner A., Loquai C., Goldinger S. M., Zimmer L., Ugurel S., Schmidgen M. I., Gutzmer R., Utikal J. S., Göppner D., Hassel J. C., Meier F., Tietze J. K., Thomas I., Weishaupt C., Leverkus M., Wahl R., Dieftrich U., Garbe C., Kirchner M. C., Eigentler T., Berking C., Gesierich A., Krackhardt A. M., Schadendorf D., Schuler G., Dummer R., Heinzerling L. M. Cutaneous, gastrointestinal, hepatic, endocrine, and renal side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur. J. Cancer.* 2016; 60: 190–209.
  33. Ariyasu R., Horiike A., Yoshizawa T., Dotsu Y., Koyama J., Saiki M., Sonoda T., Nishikawa S., Kitazono S., Yanagihara N., Nishio M. Adrenal Insufficiency Related to Anti-Programmed Death-1 Therapy. *Anticancer Res.* 2017; 37 (8): 4229–4232.
  34. Kao J. C., Liao B., Markovic S. N., Klein C. J., Naddaf E., Staff N. P., Liewluck T., Hammack J. E., Sandroni P., Finnes H., Mauermann M. L. Neurological Complications Associated With Anti-Programmed Death 1 (PD-1) Antibodies. *JAMA Neurol.* 2017; 74 (10): 1216–1222.
  35. Naidoo J., Wang X., Woo K. M., Iyriboz T., Halpenny D., Cunningham J., Chaff J. E., Segal N. H., Callahan M. K., Lesokhin A. M., Rosenberg J., Voss M. H., Rudin C. M., Rizvi H., Hou X., Rodriguez K., Albano M., Gordon R. A., Leduc C., Rekh-tman N., Harris B., Menzies A. M., Guminski A. D., Carlino M. S., Kong B. Y., Wolchok J. D., Postow M. A., Long G. V., Hellmann M. D. Pneumonitis in Patients Treated With Anti-Programmed Death-1 / Programmed Death Ligand 1 Therapy. *J. Clin. Oncol.* 2017; 35 (7): 709–717.
  36. Nishino M., Giobbie-Hurder A., Gargano M., Suda M., Ramaiya N. H., Hodi F. S. Developing a common language for tumor response to immunotherapy: immune-related response criteria using unidimensional measurements. *Clin. Cancer Res.* 2013; 19 (14): 3936–3943.
  37. Kuusk T., Albiger L., Escudier B., Grivas N., Haanen J., Powles T., Bex A. Antiangiogenic therapy combined with immune checkpoint blockade in renal cancer. *Angiogenesis.* 2017; 20 (2): 205–215.
  38. Négrier S., Gravis G., Pérol D., Chevreau C., Delva R., Bay J. O., Blanc E., Ferlay C., Geoffrois L., Rolland F., Legouffe E., Sevin E., Laguerre B., Escudier B. Temsirolimus and bevacizumab, or sunitinib, or interferon alfa and bevacizumab for patients with advanced renal cell carcinoma (TORAVA): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2011; 12 (7): 673–680.
  39. Eto M., Kawano Y., Hirao Y., Mita K., Arai Y., Tsukamoto T., Hashine K., Matsubara A., Fujioka T., Kimura G., Shinohara N., Tatsugami K., Hinotsu S., Naito S.; Japan RCC Trialist Collaborative Group (JRTCG) investigators. Phase II clinical trial of sorafenib plus interferon-alpha treatment for patients with metastatic renal cell carcinoma in Japan. *BMC Cancer.* 2015; 15: 667.
  40. Xing T., He H. Epigenomics of clear cell renal cell carcinoma: mechanisms and potential use in molecular pathology. *Clin. J. Cancer Res.* 2016; 28 (1): 80–91.
  41. Xiao X., Shi X., Fan Y., Zhang X., Wu M., Liu W., Zhao P., Wu C., Minze L., Ghobrial R., Li X. OX40 signaling activates epigenetic mechanisms to repress Th17 cells and Th17-related autoimmune diseases (LYMSP.708). *J. Immunol.* 2015; 194 (1 Suppl.) 134.13. (тезисы).
  42. Curti B. D., Kovacsovic-Bankowski M., Morris N., Walker E., Chisholm L., Floyd K., Walker J., Gonzalez I., Meeuwssen T., Fox B. A., Moudgil T., Miller W., Haley D., Coffey T., Fisher B., Delanty-Miller L., Rymarchuk N., Kelly T., Crocenzi T., Bernstein E., Sanborn R., Urba W. J., Weinberg A. D. OX40 is a potent immune-stimulating target in late-stage cancer patients. *Cancer Res.* 2013; 73 (24): 7189–7198.
  43. Linch S. N., McNamara M. J., Redmond W. L. OX40 agonists and combination immunotherapy: putting the pedal to the metal. *Front. Oncol.* 2015; 5: 34.
  44. Woo S. R., Turnis M. E., Goldberg M. V., Bankoti J., Selby M., Nirschl C. J., Bettini M. L., Gravano D. M., Vogel P., Liu C. T., Tangsombattvit S., Grosso J. F., Netto G., Szmelter M. P., Chaux A., Utz P. J., Workman C. J., Pardoll D. M., Korman A. J., Drake C. G., Vignali D. A. Immune inhibitory molecules LAG-3 and PD-1 synergistically regulate T-cell function to promote tumoral immune escape. *Cancer Res.* 2012; 72 (4): 917–927.
  45. Cohen A. D., Schaar D. A., Liu C., Li Y., Hirschhorn-Cymerman D., Kim S. C., Diab A., Rizzuto G., Duan F., Perales M. A., Merghoub T., Houghton A. N., Wolchok J. D. Agonist anti-GITR monoclonal antibody induces melanoma tumor immunity in mice by altering regulatory T cell stability and intra-tumor accumulation. *PLoS One.* 2010; 5 (5): e10436.
  46. Schaar D. A., Cohen A. D., Wolchok J. D. Anti-GITR antibodies — potential clinical applications for tumor immunotherapy. *Curr. Opin. Investig. Drugs.* 2010; 11 (12): 1378–1386.
  47. Sanmamed M. F., Pastor F., Rodriguez A., Perez-Gracia J. L., Rodriguez-Ruiz M. E., Jure-Kunkel M., Melero I. Agonists of co-stimulation in cancer immunotherapy directed against CD137, OX40, GITR, CD27, CD28, and ICOS. *Semin. Oncol.* 2015; 42 (4): 640–655.
  48. Lu L., Xu X., Zhang B., Zhang R., Ji H., Wang X. Combined PD-1 blockade and GITR triggering induce a potent antitumor immunity in murine cancer models and synergizes with chemotherapeutic drugs. *J. Transl. Med.* 2014; 12: 36.

**Для цитирования.** Набережных Д. С., Морозов А. А., Фридман М. В., Алферов А. А., Базавев В. В., Кушлинский Н. Е. Система PD1/PD-L1 при иммунотерапии рака почки. Часть 2. Маркеры и препараты иммунотерапии рака почки // Медицинский алфавит. Серия «Диагностика и онкотерапия». — 2019. — Т. 1. — 10 (385). — С. 54–61.



## БЛАНК-ЗАКАЗ на подписку на журнал 2019 год



Название организации (или Ф.И.О.) \_\_\_\_\_

Адрес (с почтовым индексом) \_\_\_\_\_

Телефон: \_\_\_\_\_ E-mail: \_\_\_\_\_ Контактное лицо: \_\_\_\_\_

- «Медицинский алфавит». Серия «**Стоматология**» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Современная лаборатория**» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Эпидемиология и гигиена**» — 2 выпуска в год (800 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Больница**» — 2 выпуска в год (800 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Неотложная медицина**» — 2 выпуска в год (800 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Диагностика и онкотерапия**» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Современная поликлиника**» — 2 выпуска в год (800 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Кардиология**» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Практическая гастроэнтерология**» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Неврология и психиатрия**» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Современная гинекология**» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Современная функциональная диагностика**» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Артериальная гипертензия**» — 2 выпуска в год (800 руб. в год)
- Спецвыпуски:** «Дерматология», «Ревматология в общей врачебной практике», «Эндокринология»

Наш индекс в каталоге  
«РОСПЕЧАТЬ» 36228

Извещение	<p><b>ООО «Альфмед»</b></p> <p>(наименование получателя платежа) 7716213348</p> <p>(ИНН получателя платежа) Рс № 40702810738090108773</p> <p>(номер счета получателя платежа) ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА</p> <p>(наименование банка и банковские реквизиты) К/с 3010181040000000225 БИК 044525225</p> <p>Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2019 год</p> <p>(наименование платежа)</p>
Кассир	<p>Дата _____ Сумма платежа _____</p> <p>Плательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____</p>
Квитанция	<p><b>ООО «Альфмед»</b></p> <p>(наименование получателя платежа) 7716213348</p> <p>(ИНН получателя платежа) Рс № 40702810738090108773</p> <p>(номер счета получателя платежа) ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА</p> <p>(наименование банка и банковские реквизиты) К/с 3010181040000000225 БИК 044525225</p> <p>Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2019 год</p> <p>(наименование платежа)</p>
Кассир	<p>Дата _____ Сумма платежа _____</p> <p>Плательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____</p>

### Как подписаться

1. Заполнить прилагаемый бланк-заказ и квитанцию об оплате. 2. Оплатить квитанцию в любом отделении Сбербанка у кассира с получением кассового чека. Журналы высылаются по указанному в квитанции или бланке адресу. 3. Отправить бланк-заказ и скан квитанции с кассовым чеком, выданным кассиром банка на e-mail: medalfavit\_pr@bk.ru, или podpiska.ma@mail.ru. Оплата через банки-онлайн издательством временно не принимается и будет возвращена на Ваш счет.

# X Съезд онкологов России

Нижний Новгород,  
17-19 апреля 2019 года

**AOR** Ассоциация  
Онкологов  
России

## Место проведения:

17 апреля 2019

Нижегородская государственная академическая филармония  
им. М. Ростроповича,

Площадь Минина и Пожарского, Кремль, корп. 2

18-19 апреля 2019 г.

Гранд Отель «Ока» (Конгресс-центр «Ока Премиум»),  
Проспект Гагарина, д. 27

## Организаторы

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- Ассоциация онкологов России
- Национальный медицинский исследовательский центр им. Н.Н. Блохина
- Министерство здравоохранения Нижегородской области
- Приволжский исследовательский медицинский университет
- Ассоциация онкологов Приволжского Федерального округа

## Научный комитет

Председатель научного комитета:

**Тюляндин С.А.**, заместитель директора, заведующий отделением клинической фармакологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, профессор

Ответственный секретарь научного комитета:

**Петровский А.В.**, заместитель директора НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, исполнительный директор Ассоциации онкологов России

## Научная программа

### • Организационные вопросы в онкологии

Национальная противораковая программа  
Организация онкологической помощи населению РФ  
Финансирование онкологической помощи  
Образовательные программы в онкологии  
Государственно-частное партнерство  
Канцер-регистры  
Лекарственное обеспечение  
Специализированная и высокотехнологичная медицинская помощь  
Добровольное медицинское страхование и программы разделения рисков  
Маршрутизация онкологических больных

### • Профилактика, диагностика и лечение опухолей различной локализации

Нейроонкология  
Опухоли головы и шеи  
Опухоли торакальной локализации  
Опухоли абдоминальной локализации  
Онкоурология  
Опухоли молочной железы  
Онкогинекология  
Опухоли костей и мягких тканей  
Онкогематология  
Интенсивная терапия и реанимация  
Онкопедиатрия  
Паллиативная помощь  
Онкопроктология

Для участия в научной программе Съезда необходимо до **31 декабря 2018 г.** направить в Оргкомитет заявку через сайт Съезда [www.aor2019.ru](http://www.aor2019.ru)

E-mail: [info@oncology-association.ru](mailto:info@oncology-association.ru)

*Петровский Александр Валериевич*

## Тезисы

Тезисы для публикации необходимо подать не позднее **20 февраля 2019 г.** через сайт [www.aor2019.ru](http://www.aor2019.ru), правила оформления размещены на сайте. Публикация тезисов бесплатная для членов АОР и участников, оплативших регистрационный взнос. **Работы, отправленные не через указанный сайт, не принимаются.** Присланные материалы допускаются к публикации после рецензирования. Научный комитет Съезда оставляет за собой право отклонить поданные работы. Тезисы не редактируются.

## Регистрационный взнос

Предварительная бесплатная регистрация на сайте [www.aor2019.ru](http://www.aor2019.ru) обязательна для всех участников. Для членов Ассоциации онкологов России участие бесплатное.

Для остальных участников предусмотрен регистрационный взнос, сумма и способы оплаты которого указаны на сайте Съезда [www.aor2019.ru](http://www.aor2019.ru)

## Выставка

В рамках работы Съезда пройдет выставка производителей фармацевтических препаратов, диагностического, терапевтического и лабораторного оборудования, хирургического инструментария, оборудования для медицинских помещений и операционных, продуктов лечебного питания и др.

## Тезисы и регистрационный взнос

**Шамова Елена**

E-mail: [accom@aor2019.ru](mailto:accom@aor2019.ru)

## Участие коммерческих компаний в выставке и научной программе

**Казарцева Яна Викторовна**

Телефон: +7 499 324-63-49

E-mail: [info@oncology-association.ru](mailto:info@oncology-association.ru)

**Макарова Татьяна Владимировна**

Телефон: +7 (495) 517-7055

E-mail: [commerce@aor2019.ru](mailto:commerce@aor2019.ru)

**Шеметова Елена Альбертовна**

Телефон: +7 (916) 993-6576

E-mail: [accom@aor2019.ru](mailto:accom@aor2019.ru)

## Гостиница

Информация о гостиницах в городе Нижний Новгород будет размещена на сайте съезда [www.aor2019.ru](http://www.aor2019.ru)

Стоимость проживания в гостинице не входит в регистрационный взнос.

Организационная поддержка



[www.aor2019.ru](http://www.aor2019.ru)

Информационная поддержка



# ИКЗЕМПРА®

возможность преодолеть  
резистентность



**Сильная духом  
как и ее терапия**

- повышение частоты объективных ответов до 35-43% ( $p < 0,0001$ )<sup>1,2</sup>
- увеличение выживаемости без прогрессирования до 6,2 мес. ( $p = 0,0005$ )<sup>2</sup> и снижение риска прогрессирования заболевания на 25% ( $p = 0,0003$ )<sup>1</sup>
- в подгруппе больных с неблагоприятным прогнозом увеличение общей выживаемости до 14 мес. ( $OR = 0,76$ ; 95% ДИ, 0,6-0,96)<sup>2</sup> и снижение риска смерти на 15% ( $OR = 0,85$ ; 95% ДИ, 0,75-0,98,  $p = 0,0231$ )<sup>2</sup>

## Терапия местно-распространенного и метастатического РМЖ при резистентности к таксанам, антрациклинам и капецитабину

### Краткая информация по препарату Иксабепилон (Икземпра)<sup>3</sup>

Регистрационный номер: ЛП-000585

Торговое название: Икземпра® (Ixemptra®)

Международное непатентованное название: иксабепилон (ixabepilone)

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство

Код АТХ: L01DC04

Икземпра® (иксабепилон) - представитель класса эпотилонов, ингибирует динамику микротрубочек различных изоформ тубулина, включая повышающую устойчивость к таксанам ВПН-изоформу, обладает низкой чувствительностью к факторам опухолевой устойчивости (MRP-1 и P-gp), а также антиангиогенным эффектом, что приводит к апоптозу опухолевых клеток. Показания к применению: Местно-распространенный или метастазирующий рак молочной железы при неэффективности предшествующей терапии: в комбинации с капецитабином при неэффективности предшествующей терапии таксанами и антрациклинами, при резистентности к таксанам или при отсутствии показаний к дальнейшей терапии антрациклинами; в виде монотерапии при неэффективности ранее проводимой терапии таксанами, капецитабином и антрациклинами. Способ применения и дозы. Рекомендуемая доза препарата Икземпра® - 40 мг/м<sup>2</sup> в виде 3-х часовой в/в инфузии каждые 3 недели. Коррекцию дозы проводят в начале каждого курса лечения по негематологическим признакам токсичности или по количеству форменных элементов крови. Необходимо снизить дозу на 20% в случае развития: нейтропении 2 степени  $\geq 7$  дней и 3 степени  $< 7$  дней, любой токсической реакции 3 степени, нейтропении  $< 500$  клеток/мкл в течение  $\geq 7$  дней, фебрильной нейтропении, количества тромбоцитов  $< 25000$ /мкл или тромбоцитов  $< 50000$ /мкл с кровотечением. Если токсические реакции рецидивируют, рекомендуется снизить дозу еще на 20%.

При повышении АСТ и АЛТ требуется коррекция дозы согласно инструкции по медицинскому применению. Противопоказания: Выраженная (3-4 степени) гиперчувствительность в анамнезе к Кремофору EL или его производным; абсолютное количество нейтрофилов  $< 1500$  клеток/мкл или тромбоцитов  $< 100000$  клеток/мкл; в комбинации с капецитабином: при активности АСТ или АЛТ в 2,5 раза  $> \text{ВГН}$ , или сывороточного билирубина  $> \text{ВГН}$ ; беременность и период кормления грудью; возраст до 18 лет. С осторожностью: сахарный диабет (СД), нейтропения, печеночная недостаточность, нарушения функции сердечно-сосудистой системы в анамнезе. Побочное действие: Наиболее частые ( $> 20\%$  пациентов) нежелательные явления при монотерапии: периферическая нейропатия, в основном, сенсорная, утомляемость/астения, миалгия/артралгия, алоpecia, тошнота, рвота, стоматит/мукозит, диарея. У  $> 20\%$  пациентов на комбинированной терапии также развивались следующие реакции: ладонно-подошвенная эритродизестезия, анорексия, боли в животе, поражения ногтей, запор. Очень частые ( $\geq 1/10$ ) и частые ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) побочные явления: нейтропения (в т.ч. фебрильная), тромбоцитопения, анемия, лейкопения; головные боли; периферическая двигательная нейропатия, головокружение, изменение вкуса, бессонница; алоpecia; синдром эритродизестезии пальцев рук и ног; гиперпигментация, высыпания, зуд, шелушение кожи; поражение ногтей; боли скелетных мышц; одышка, кашель; анорексия; дегидратация; абдоминальные боли, тошнота; ГЭРБ; ИВДП; лихорадка, отек, боли в области грудины, слезотечение; гиперчувствительность. Особые указания: Всем пациентам проводят премедикацию блокаторами H<sub>1</sub>- и H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов. При развитии реакций гиперчувствительности при последующих циклах вводят глюкокортикостероиды, возможно увеличение времени инфузии. Милосупрессия дозозависима. При СД или уже имеющейся нейтропении повышен риск тяжелой нейтропении. При впервые возникшей или усугубившейся периферической нейропатии - снизить дозу, прервать курс лечения, либо отменить препарат. Условия хранения: В защищенном от света месте при температуре от 2 °С до 8 °С. Срок годности: 3 года.

Данный материал является специализированным изданием для медицинских работников, не является инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата и ни коим мере её не заменяет. Перед применением следует обязательно ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению препарата Икземпра®.

По вопросам, связанным с развитием нежелательных побочных реакций и других проблем с безопасностью лекарственного препарата Икземпра® просьба обращаться в отдел безопасности лекарственных средств «Р-Фарм»: Тел. +7 (495) 956-79-37, доб. 1126, 1506. Факс +7 (495) 956-79-38, E-mail: safety@rpharm.ru

Литература: 1. Thomas E.S., Gomez H.L., Li R.K., et al. J. Clin. Oncol. 2007;25(33):5210-1  
2. Sparano J.A., Vrdoljak E., Rixe O., et al. J. Clin. Oncol. 2010;28(20):3256-63  
3. Инструкция по медицинскому применению препарата иксабепилон (Икземпра) от 18.10.2016