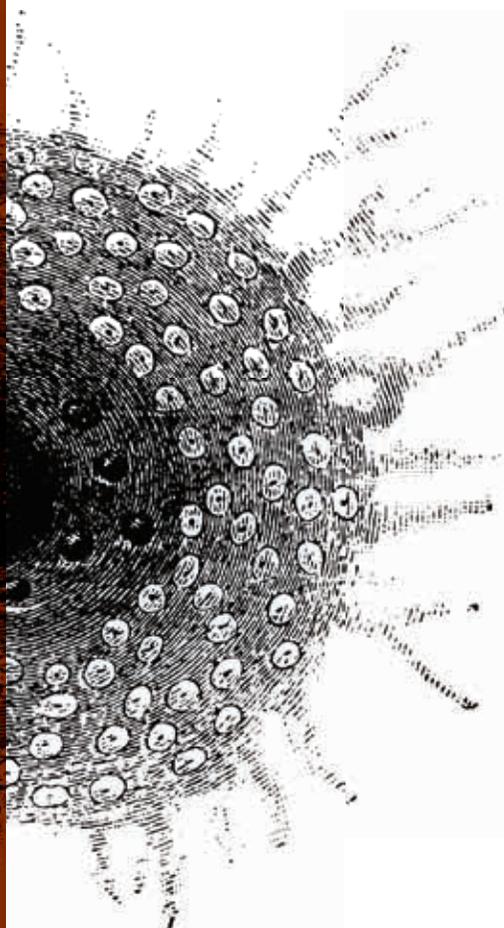


# ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

# ТЕРАПИЯ

№ **33** **ТОМ 16**  
**2020**



## ОНКОЛОГИЯ, ГЕМАТОЛОГИЯ И РАДИОЛОГИЯ №3

Адьювантная химиотерапия по схеме XELOX при локальном раке желудка и поражении регионарных лимфоузлов

6

Эффективность дурвалумаба при нерезектабельном мелкоклеточном раке легкого

12

Место вандетаниба в схеме лечения нерезектабельного местнораспространенного или метастатического медуллярного рака щитовидной железы

40



umedp.ru

Свежие выпуски  
и архив журнала



# Проблема глубже, чем кажется

**Немеланомный рак кожи (НМРК) — наиболее распространенная злокачественная опухоль, заболеваемость которой ежегодно растет<sup>1</sup>.**

- Немеланомный рак кожи (НМРК) преимущественно представлен базальноклеточным и плоскоклеточным раком кожи<sup>2</sup>.
- Распространенные формы заболевания ассоциированы с низкой выживаемостью и неудовлетворительным качеством жизни<sup>3</sup>.

**НМРК является визуально определяемой опухолью. Пациенты испытывают снижение эмоционального фона и социальную дезадаптацию<sup>3</sup>.**

**Ссылки:** 1. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность), под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой, Москва, 2019. 2. Green A.C., Olsen C.M. Cutaneous squamous cell carcinoma: an epidemiological review, Br J Dermatol, 2017, 177:373e81. 3. Chapalain M. et al., J Eur Acad Dermatol Venereol, 2020, Jun, vol. 34 (6), P. 1202–1209. 4. Charles G., F SD, Pablo F.P., Australasian Journal of Dermatology, 2015, vol. 56(1), P. 70–76.

SANOFI GENZYME 

**Материал предназначен для специалистов здравоохранения.**

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция). 125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22.  
Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11. [www.sanofi.ru](http://www.sanofi.ru)  
MAT-RU-2002778-v2-10/2020

Эффективная фармакотерапия. 2020.  
Том 16. № 33.  
Онкология, гематология и радиология

ISSN 2307-3586

© Агентство медицинской информации «Медфорум»  
127422, Москва, ул. Тимирязевская,  
д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34  
www.medforum-agency.ru

Руководитель проекта  
«Онкология, гематология и радиология»  
А. РОДИОНОВА  
(a.rodionova@medforum-agency.ru)

## Редакционная коллегия

Ю.Г. АЛЯЕВ (*главный редактор*),  
член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
И.С. БАЗИН (*ответственный секретарь*), д.м.н. (Москва)  
Ф.Т. АГЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
И.Б. БЕЛЯЕВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
М.Р. БОГОМИЛЬСКИЙ, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Д.С. БОРДИН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Н.М. ВОРОБЬЕВА, д.м.н. (Москва)  
О.В. ВОРОБЬЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
М.А. ГОМБЕРГ, профессор, д.м.н. (Москва)  
В.А. ГОРБУНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
А.В. ГОРЕЛОВ, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Л.В. ДЕМИДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
А.А. ЗАЙЦЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
В.В. ЗАХАРОВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
И.Н. ЗАХАРОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
Д.Е. КАРАТЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
А.В. КАРАУЛОВ, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Ю.А. КАРПОВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
Е.П. КАРПОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
О.В. КНЯЗЕВ, д.м.н. (Москва)  
В.В. КОВАЛЬЧУК, профессор, д.м.н. (Москва)  
В.С. КОЗЛОВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
И.М. КОРСУНСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)  
Г.Г. КРИВОБОРОДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
И.В. КУЗНЕЦОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
О.М. ЛЕСНЯК, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
И.А. ЛОСКУТОВ, д.м.н. (Москва)  
Л.В. ЛУСС, академик РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Д.Ю. МАЙЧУК, д.м.н. (Москва)  
А.Б. МАЛАХОВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
С.Ю. МАРЦЕВИЧ, член-корр. РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)  
О.Н. МИНУШКИН, профессор, д.м.н. (Москва)  
А.М. МКРТУМЯН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ, профессор, д.м.н. (Москва)  
Н.М. НЕНАШЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
А.Ю. ОВЧИННИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
О.Ш. ОЙНОТКИНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
Н.А. ПЕТУНИНА, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Effective Pharmacotherapy. 2020.  
Volume 16. Issue 33.  
Oncology, Hematology & Radiology

ISSN 2307-3586

© Medforum Medical Information Agency  
1/3 Timiryazevskaya Street Moscow, 127422 Russian Federation  
Phone: 7-495-2340734  
www.medforum-agency.ru

Advertising Manager  
‘Oncology, Hematology & Radiology’  
A. RODIONOVA  
(a.rodionova@medforum-agency.ru)

## Editorial Board

Yury G. ALYAEV (*Editor-in-Chief*),  
Prof., MD, PhD (Moscow)  
Igor S. BAZIN (*Executive Editor*), MD, PhD (Moscow)  
Fail T. AGEYEV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Irina B. BELYAYEVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)  
Mikhail R. BOGOMILSKY, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Dmitry S. BORDIN, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Natalya M. VOROBYOVA, MD, PhD (Moscow)  
Olga V. VOROBYOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Mikhail A. GOMBERG, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Vera A. GORBUNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Aleksandr V. GORELOV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Lev V. DEMIDOV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Andrey A. ZAYTSEV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Vladimir V. ZAKHAROV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Irina N. ZAKHAROVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Dmitry Ye. KARATEYEV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Aleksandr V. KARAULOV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Yury A. KARPOV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Yelena P. KARPOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Oleg V. KNAYZEV, MD, PhD (Moscow)  
Vitaly V. KOVALCHUK, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Vladimir S. KOZLOV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Irina M. KORSUNSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Grigory G. KRIVOBORODOV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Irina V. KUZNETSOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Olga M. LESNYAK, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)  
Igor A. LOSKUTOV, MD, PhD (Moscow)  
Lyudmila V. LUSS, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Dmitry Yu. MAYCHUK, MD, PhD (Moscow)  
Aleksandr B. MALAKHOV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Sergey Yu. MARTSEVICH, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Oleg N. MINUSHKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Ashot M. MKRTUMYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)  
David V. NEBIERIDZE, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Natalya M. NENASHEVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Andrey Yu. OVCHINNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Olga Sh. OYNOTKINOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Nina A. PETUNINA, Prof., MD, PhD (Moscow)

## Редакционная коллегия

В.И. ПОПАДЮК, профессор, д.м.н. (Москва)  
В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)  
О.А. ПУСТОТИНА, профессор, д.м.н. (Москва)  
В.И. РУДЕНКО, профессор, д.м.н. (Москва)  
С.В. РЯЗАНЦЕВ, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
С.В. СААКЯН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
М.С. САВЕНКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
О.М. СМІРНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
Е.С. СНАРСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)  
Н.А. ТАТАРОВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
В.Ф. УЧАЙКИН, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Е.И. ШМЕЛЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)

## Редакционный совет

### Акушерство и гинекология

В.О. АНДРЕЕВА, И.А. АПОЛИХИНА, В.Е. БАЛАН,  
В.Ф. БЕЖЕНАРЬ, О.А. ГРОМОВА, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА,  
С.А. ЛЕВАКОВ, Л.Е. МУРАШКО, Т.А. ОБОСКАЛОВА,  
Т.В. ОВСЯННИКОВА, С.И. РОГОВСКАЯ, О.А. САПРЫКИНА,  
В.Н. СЕРОВ, И.С. СИДОРОВА, Е.В. УВАРОВА

### Аллергология и иммунология

Н.Г. АСТАФЬЕВА, О.С. БОДНЯ, Л.А. ГОРЯЧКИНА,  
А.В. ЕМЕЛЬЯНОВ, Н.И. ИЛЫНА, О.М. КУРБАЧЕВА,  
В.А. РЕВЯКИНА, О.И. СИДОРОВИЧ, Е.П. ТЕРЕХОВА,  
Д.С. ФОМИНА

### Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛЬМЕР, С. БОР,  
И.А. БОРИСОВ, Е.И. БРЕХОВ, Е.В. ВИННИЦКАЯ,  
Е.А. КОРНИЕНКО, Л.Н. КОСТЮЧЕНКО, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ,  
М. ЛЕЯ, М.А. ЛИВЗАН, И.Д. ЛОРАНСКАЯ, В.А. МАКСИМОВ,  
Ф. Ди МАРИО

### Дерматовенерология и дерматокосметология

А.Г. ГАДЖИГОРОЕВА, В.И. КИСИНА, С.В. КЛЮЧАРЕВА,  
Н.Г. КОЧЕРГИН, Е.В. ЛИПОВА, С.А. МАСЮКОВА,  
А.В. МОЛОЧКОВ, В.А. МОЛОЧКОВ, Ю.Н. ПЕРЛАМУТРОВ,  
И.Б. ТРОФИМОВА, А.А. ХАЛДИН, А.Н. ХЛЕБНИКОВА,  
А.А. ХРЯНИН, Н.И. ЧЕРНОВА

### Кардиология и ангиология

Г.А. БАРЫШНИКОВА, М.Г. БУБНОВА, Ж.Д. КОБАЛАВА,  
М.Ю. СИТНИКОВА, М.Д. СМІРНОВА, О.Н. ТКАЧЕВА

### Неврология и психиатрия

#### Неврология

Е.С. АКАРАЧКОВА, А.Н. БАРИНОВ, Н.В. ВАХНИНА,  
В.Л. ГОЛУБЕВ, О.С. ДАВЫДОВ, А.Б. ДАНИЛОВ, Г.Е. ИВАНОВА,  
Н.Е. ИВАНОВА, А.И. ИСАЙКИН, П.Р. КАМЧАТНОВ,  
С.В. КОТОВ, О.В. КОТОВА, М.Л. КУКУШКИН, О.С. ЛЕВИН,  
А.Б. ЛОКШИНА, А.В. НАУМОВ, А.Б. ОБУХОВА,  
М.Г. ПОЛУЭКТОВ, И.С. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ, А.А. СКОРОМЕЦ,  
И.А. СТРОКОВ, Г.Р. ТАБЕЕВА, Н.А. ШАМАЛОВ,  
В.А. ШИРОКОВ, В.И. ШМЫРЕВ, Н.Н. ЯХНО

#### Психиатрия

А.Е. БОБРОВ, Н.Н. ИВАНЕЦ, С.В. ИВАНОВ, Г.И. КОПЕЙКО,  
В.Н. КРАСНОВ, С.Н. МОСОЛОВ, Н.Г. НЕЗНАНОВ,  
Ю.В. ПОПОВ, А.Б. СМУЛЕВИЧ

## Editorial Board

Valentin I. POPADYUK, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Vera N. PRILEPSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Olga A. PUSTOTINA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Vadim I. RUDENKO, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Sergey V. RYAZANTSEV, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)  
Svetlana V. SAAKYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Yelena A. SABELNIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Marina S. SAVENKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Aleksandr I. SINOPALNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Olga M. SMIRNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Yelena S. SNARSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Nina A. TATAROVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)  
Vasily F. UCHAYKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Yevgeny I. SHMELYOV, Prof., MD, PhD (Moscow)

## Editorial Council

### Obstetrics and Gynecology

V.O. ANDREYEVA, I.A. APOLIKHINA, V.Ye. BALAN,  
V.F. BEZHENAR, O.A. GROMOVA, Yu.E. DOBROKHOTOVA,  
S.A. LEVAKOV, L.Ye. MURASHKO, T.A. OBOSKALOVA,  
T.V. OVSYANNIKOVA, S.I. ROGOVSKAYA, O.A. SAPRYKINA,  
V.N. SEROV, I.S. SIDOROVA, Ye.V. UVAROVA

### Allergology and Immunology

N.G. ASTAFYEVA, O.S. BODNYA, L.A. GORYACHKINA,  
A.V. YEMELYANOV, N.I. ILYINA, O.M. KURBACHYOVA,  
V.A. REVYAKINA, O.I. SIDOROVICH, Ye.P. TEREKHOVA,  
D.S. FOMINA

### Gastroenterology

M.D. ARDATSKAYA, I.G. BAKULIN, S.V. BELMER, S. BOR,  
I.A. BORISOV, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,  
Ye.A. KORNIYENKO, L.N. KOSTYUCHENKO, Yu.A. KUCHERYAVY,  
M. LEYA, M.A. LIVZAN, I.D. LORANSKAYA, V.A. MAKSIMOV,  
F. Di MARIO

### Dermatovenereology and Dermatocosmetology

A.G. GADZHIGOROYEVA, V.I. KISINA, S.V. KLYUCHAREVA,  
N.G. KOCHERGIN, Ye.V. LIPOVA, S.A. MASYUKOVA,  
A.V. MOLOCHKOV, V.A. MOLOCHKOV, Yu.N. PERLAMUTROV,  
I.B. TROFIMOVA, A.A. KHALDIN, A.N. KHLEBNIKOVA,  
A.A. KHRYANIN, N.I. CHERNOVA

### Cardiology and Angiology

G.A. BARYSHNIKOVA, M.G. BUBNOVA, Zh.D. KOBALAVA,  
M.Yu. SITNIKOVA, M.D. SMIRNOVA, O.N. TKACHEVA

### Neurology and Psychiatry

#### Neurology

Ye.S. AKARACHKOVA, A.N. BARINOV, N.V. VAKHNINA,  
V.L. GOLUBEV, O.S. DAVYDOV, A.B. DANILOV, G.Ye. IVANOVA,  
N.Ye. IVANOVA, A.I. ISAYKIN, P.R. KAMCHATNOV,  
S.V. KOTOV, O.V. KOTOVA, M.L. KUKUSHKIN, O.S. LEVIN,  
A.B. LOKSHINA, A.V. NAUMOV, A.B. OBUKHOVA,  
M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSAYA, A.A. SKOROMETS,  
I.A. STROKOV, G.R. TABEYeva, N.A. SHAMALOV,  
V.A. SHIROKOV, V.I. SHMYREV, N.N. YAKHNO

#### Psychiatry

A.Ye. BOBROV, N.N. IVANETS, S.V. IVANOV, G.I. KOPEYKO,  
V.N. KRASNOV, S.N. MOSOLOV, N.G. NEZANNOV,  
Yu.V. POPOV, A.B. SMULEVICH

### **Онкология, гематология и радиология**

Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, Е.В. АРТАМОНОВА, Н.С. БЕСОВА,  
М.Б. БЫЧКОВ, А.М. ГАРИН, С.Л. ГУТОРОВ, И.Л. ДАВЫДКИН,  
А.А. МЕЩЕРЯКОВ, И.Г. РУСАКОВ, В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ,  
А.Г. ТУРКИНА

### **Офтальмология**

О.А. КИСЕЛОВА

### **Педиатрия**

И.В. БЕРЕЖНАЯ, Н.А. ГЕППЕ, Ю.А. ДМИТРИЕВА,  
О.В. ЗАЙЦЕВА, В.А. РЕВЯКИНА, Д.А. ТУЛУПОВ

### **Пульмонология и оториноларингология**

А.А. ВИЗЕЛЬ, Н.П. КНЯЖЕСКАЯ, С.В. КОЗЛОВ,  
Е.В. ПЕРЕДКОВА, Е.Л. САВЛЕВИЧ,  
О.И. СИМОНОВА

### **Ревматология, травматология и ортопедия**

Л.И. АЛЕКСЕЕВА, Л.П. АНАНЬЕВА, Р.М. БАЛАБАНОВА,  
Б.С. БЕЛОВ, В.И. ВАСИЛЬЕВ, Л.Н. ДЕНИСОВ, И.С. ДЫДЫКИНА,  
Н.В. ЗАГОРОДНИЙ, И.А. ЗБОРОВСКАЯ, Е.Г. ЗОТКИН,  
А.Е. КАРАТЕЕВ, Н.В. ТОРОПЦОВА, Н.В. ЧИЧАСОВА,  
Н.В. ЯРЫГИН

### **Урология и нефрология**

А.Б. БАТЬКО, А.З. ВИНАРОВ, С.И. ГАМИДОВ, О.Н. КОТЕНКОВ,  
К.Л. ЛОКШИН, А.Г. МАРТОВ, А.Ю. ПОПОВА, И.А. ТЮЗИКОВ,  
Е.М. ШИЛОВ

### **Эндокринология**

М.Б. АНЦИФЕРОВ, И.А. БОНДАРЬ, Г.Р. ГАЛСТЯН, С.В. ДОГАДИН,  
В.С. ЗАДИОНЧЕНКО, Е.Л. НАСОНОВ, А.А. НЕЛАЕВА,  
В.А. ПЕТЕРКОВА, В.А. ТЕРЕЩЕНКО, Ю.Ш. ХАЛИМОВ,  
М.В. ШЕСТАКОВА

### **Эпидемиология и инфекции**

Н.Н. БРИКО, Л.Н. МАЗАНКОВА, Е.В. МЕЛЕХИНА,  
А.А. НОВОКШОНОВ, Т.В. РУЖЕНЦОВА, Н.В. СКРИПЧЕНКО,  
А.В. СУНДУКОВ, Д.В. УСЕНКО, Ф.С. ХАРЛАМОВА

## Редакция

**Шеф-редактор** Т. ЧЕМЕРИС

**Выпускающий редактор** Н. ФРОЛОВА

**Журналисты** А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

**Корректор** Е. САМОЙЛОВА

**Дизайнеры** Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

**Фотосъемка** Е. ДЕЙКУН

### **Oncology, Hematology and Radiology**

B.Ya. ALEXEYEV, Ye.V. ARTAMONOVA, N.S. BESOVA,  
M.B. BYCHKOV, A.M. GARIN, S.L. GUTOROV, I.L. DAVYDKIN,  
A.A. MESHCHERYAKOV, I.G. RUSAKOV, V.F. SEMIGLAZOV,  
A.G. TURKINA

### **Ophthalmology**

O.A. KISELYOVA

### **Pediatrics**

I.V. BEREZHNYAYA, N.A. GEPPE, Yu.A. DMITRIYEVA,  
O.V. ZAYTSEVA, V.A. REVYAKINA, D.A. TULUPOV

### **Pulmonology and Otorhinolaryngology**

A.A. VIZEL, N.P. KNYAZHESKAYA, S.V. KOZLOV,  
Ye.V. PEREDKOVA, Ye.L. SAVLEVICH,  
O.I. SIMONOVA

### **Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics**

L.I. ALEKSEYEVA, L.P. ANANYEVA, R.M. BALABANOVA,  
B.S. BELOV, V.I. VASILYEV, L.N. DENISOV, I.S. DYDYKINA,  
N.V. ZAGORODNY, I.A. ZBOROVSKAYA, Ye.G. ZOTKIN,  
A.Ye. KARATEYEV, N.V. TOROPTSOVA, N.V. CHICHASOVA,  
N.V. YARYGIN

### **Urology and Nephrology**

A.B. BATKO, A.Z. VINAROV, S.I. GAMIDOV, O.N. KOTENKOV,  
K.L. LOKSHIN, A.G. MARTOV, A.Yu. POPOVA, I.A. TYUZIKOV,  
Ye.M. SHILOV

### **Endocrinology**

M.B. ANTSIFEROV, I.A. BONDAR, G.R. GALSTYAN, S.V. DOGADIN,  
V.S. ZADIONCHENKO, Ye.L. NASONOV, A.A. NELAYEVA,  
V.A. PETERKOVA, V.A. TERESHCHENKO, Yu.Sh. KHALIMOV,  
M.V. SHESTAKOVA

### **Epidemiology and Infections**

N.N. BRIKO, L.N. MAZANKOVA, Ye.V. MELEKHINA,  
A.A. NOVOKSHONOV, T.V. RUZHENTSOVA, N.V. SKRIPCHENKO,  
A.V. SUNDUKOV, D.V. USENKO, F.S. KHARLAMOVA

## Editorial Staff

**Editor-in-Chief** T. CHEMERIS

**Commissioning Editor** N. FROLOVA

**Journalists** A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

**Corrector** Ye. SAMOYLOVA

**Art Designers** T. AFONKIN, N. NIKASHIN

**Photography** Ye. DEYKUN

Тираж 15 500 экз. Выходит 7 раз в год.  
Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005.  
Бесплатная подписка на электронную версию журнала  
на сайте [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Любое воспроизведение материалов и их фрагментов возможно только с письменного разрешения редакции журнала.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором. Информация размещена на сайте [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен в перечень рецензируемых научных изданий ВАК и индексируется в системе РИНЦ.

Print run of 15 500 copies. Published 7 times a year.  
Registration certificate of mass media ПИ № ФС77-23066 of 27.09.2005.  
Free subscription to the journal electronic version  
on the website [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

The Editorials is not responsible for the content of advertising materials. Any reproduction of materials and their fragments is possible only with the written permission of the journal. The Editorials' opinion may not coincide with the opinion of the authors.

Authors submitted articles for the publication should be acquainted with the instructions for authors and the public copyright agreement. The information is available on the website [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

'Effective Pharmacotherapy' Journal is included in the list of reviewed scientific publications of VAK and is indexed in the RSCI system.

# Содержание

## Клинические исследования

А.А. БОБРЫШЕВ, М.М. ДАВЫДОВ, М.Н. НАРИМАНОВ,  
С.Б. ПОЛИКАРПОВА, В.Ю. КИРСАНОВ  
Результаты адъювантной химиотерапии  
локального рака желудка 6

Д.Ю. ЮКАЛЬЧУК, Д.М. ПОНОМАРЕНКО,  
Т.Н. ЮКАЛЬЧУК, А.М. НОВОПАШИН, Г.Н. ТЕПИКИНА  
Опыт применения дурвалумаба при нерезектабельном  
немелкоклеточном раке легкого третьей стадии:  
окончательные результаты 12

## Ретроспективные исследования

А.Ф. НАСРЕТДИНОВ, А.В. СУЛТАНБАЕВ,  
К.В. МЕНЬШИКОВ, И.Р. МИННИАХМЕТОВ,  
М.Г. ГОРДЕЕВ, Н.И. СУЛТАНБАЕВА, Ш.И. МУСИН,  
А.А. ИЗМАЙЛОВ, Д.У. ФАТТАХОВА  
Ландшафт мутаций генов эпидермального фактора роста  
у больных раком легкого в Республике Башкортостан 18

## Клиническая практика

С.С. СИДОРОВА, Д.Ю. ЮКАЛЬЧУК, Д.М. ПОНОМАРЕНКО,  
Д.А. БОГОМОЛОВ, И.Д. КЛИМОВА, Е.В. СЕРЕДКИН  
Успешное применение комбинации иммунотерапии  
пембролизумабом и химиотерапии препаратом  
платины и пеметрекседом в качестве первой линии  
у пациента с метастатическим неплоскоклеточным  
немелкоклеточным раком легкого 24

С.С. СИДОРОВА, Д.Ю. ЮКАЛЬЧУК,  
Д.М. ПОНОМАРЕНКО, Е.А. РЫБКИНА, Д.А. БОГОМОЛОВ,  
И.Д. КЛИМОВА, Е.С. ТЮМЕНЦЕВА, С.П. СИДОРОВ  
Успешное применение комбинации иммунотерапии  
атезолизумабом и химиотерапии в первой линии  
при мелкоклеточном раке легкого 30

Д.М. ПОНОМАРЕНКО, Д.Ю. ЮКАЛЬЧУК,  
Ю.А. ЧАПЫГИНА, Е.В. СНЕТКОВ, А.М. НОВОПАШИН,  
Г.Н. ТЕПИКИНА  
Кабазитаксел в терапии метастатического  
кастрационно-резистентного рака предстательной железы 36

К.В. ТОЛМАЧЁВ, Д.Ю. ЮКАЛЬЧУК, М.В. МИРОЧНИК,  
Л.Е. ИВАНОВА, У.К. МАСНИКОВА  
Вандетаниб при медулярном раке щитовидной железы 40

К.В. МЕНЬШИКОВ, А.В. СУЛТАНБАЕВ, Ш.И. МУСИН,  
К.Т. АХМЕТГАРЕЕВА, И.А. МЕНЬШИКОВА  
Лечение метастатической меланомы кожи  
с мутацией в гене BRAF V600E 46

К.В. ОРЛОВА, Н.Н. ПЕТЕНКО, Л.В. ДЕМИДОВ  
Возможности и перспективы лекарственной терапии  
плоскоклеточного рака кожи: обзор литературы  
и собственные наблюдения 52

## Обзор

А.В. НОВИК, С.А. ПРОЦЕНКО, И.А. БАЛДУЕВА  
Использование оценки состояния адаптивной  
иммунной системы у больных со злокачественными  
солидными опухолями в качестве предиктивных  
или прогностических факторов: систематический обзор 58

# Contents

## Clinical Studies

A.A. BOBRY SHEV, M.M. DAVIDOV, M.N. NARIMANOV,  
S.B. POLIKARPOVA, V.Yu. KIRSANOV  
Results of Adjuvant Chemotherapy for Local  
Gastric Cancer

D.Yu. YUKALCHUK, D.M. PONOMARENKO,  
T.N. YUKALCHUK, A.M. NOVOPASHIN, G.N. TEPIKINA  
Experience in Durvalumab Use in Unresectable  
Non-Small Cell Lung Cancer of the Third Stage:  
the Final Results

## Retrospective Studies

A.F. NASRETDINOV, A.V. SULTANBAYEV,  
K.V. MENSNIKOV, I.R. MINNI AKHMETOV,  
M.G. GORDEYEV, N.I. SULTANBAYEVA, Sh.I. MUSIN,  
A.A. IZMAYLOV, D.U. FATTA KHOVA  
Landscape of Epidermal Growth Factor Gene Mutations  
in Patients with Lung Cancer in the Republic of Bashkortostan

## Clinical Practice

S.S. SIDOROVA, D.Yu. YUKALCHUK, D.M. PONOMARENKO,  
D.A. BOGOMOLOV, I.D. KLIMOVA, Ye.V. SEREDKIN  
Successful Use of the Combination of Immunotherapy  
with Pembrolizumab and Chemotherapy  
with Platinum and Pemetrexed as the First Line  
in a Patient with Metastatic Non-Squamous  
Cell Non-Small Cell Lung Cancer

S.S. SIDOROVA, D.Yu. YUKALCHUK, D.M. PONOMARENKO,  
Ye.A. RYBKINA, D.A. BOGOMOLOV, I.D. KLIMOVA,  
Ye.S. TYUMENTSEVA, S.P. SIDOROV  
The Successful Use of Combination of Immunotherapy  
with Atezolizumab and Chemotherapy in the First-Line  
in Small Cell Lung Cancer

D.M. PONOMARENKO, D.Yu. YUKALCHUK,  
Yu.A. CHAPIGINA, Ye.V. SNETKOV, A.M. NOVOPASHIN,  
G.N. TEPIKINA  
Cabazitaxel in the Treatment of Metastatic  
Castration-Resistant Prostate Cancer

K.V. TOLMACHYOV, D.Yu. YUKALCHUK,  
M.V. MIROCHNIK, L.Ye. IVANOVA, U.K. MASNIKOVA  
Vandetanib for Medullary Thyroid Cancer

K.V. MENSNIKOV, A.V. SULTANBAYEV, Sh.I. MUSIN,  
K.T. AKHMETGAREYEVA, I.A. MENSNIKOVA  
Treatment of Metastatic Skin Melanoma with Mutation  
in the BRAF V600E Gene

K.V. ORLOVA, N.N. PETENKO, L.V. DEMIDOV  
Possibilities and Prospects of Drug  
Therapy for Squamous Cell Skin Cancer:  
Literature Review and Own Observations

## Review

A.V. NOVIK, S.A. PROTSENKO, I.A. BALDUEVA  
Characteristics of Adoptive Immune System  
as Prognostic or Predictive Factors  
in the Patients with Solid Tumors:  
a Systematic Review

# ПРЕПАРАТ ТАГРИССО® В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ EGFRm+ pNMPЛ

## БЕСПРЕЦЕДЕНТНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПО ВБП И ОБЩЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ<sup>1</sup>



Статистически и клинически значимое увеличение медианы общей выживаемости более 3-х лет

# 38,6 vs 31,8 МЕС.

при применении гефитиниба/эрлотиниба (p=0,0462)<sup>1</sup>

### ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ТАГРИССО®<sup>2</sup>:

- Первая линия терапии местнораспространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого в случае наличия в опухолевых клетках мутаций в гене рецептора эпидермального фактора роста (делеция в экзоне 19 или замена L858R в экзоне 21 гена EGFR) у взрослых пациентов.
- Местнораспространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого с мутацией T790M в гене EGFR у взрослых пациентов.

1. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. N Engl J Med. 2020;382(1):1-11. 2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тагриссо® (осимертиниб), ЛП-004492 от 11.05.2018 с изменениями от 10.02.2020. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=31641f31-0704-409eb8a6-0e87b3bab2d0&I=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=31641f31-0704-409eb8a6-0e87b3bab2d0&I=) (дата обращения 29.05.2020)

#### КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению лекарственного препарата Тагриссо®

**Регистрационный номер:** ЛП-004492. Международное непатентованное название: осимертиниб. **Фармакотерапевтическая группа:** противоопухолевое средство, протинкиназные ингибиторы. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Состав:** Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 40 мг содержит действующее вещество: осимертиниб мезиат 47,7 мг, что соответствует осимертинибу 40 мг. Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 80 мг содержит действующее вещество: осимертиниб мезиат 95,4 мг, что соответствует осимертинибу 80 мг. **Показания к применению:** Первая линия терапии местнораспространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого в случае наличия в опухолевых клетках мутаций в гене рецептора эпидермального фактора роста EGFR (делеция в экзоне 19 или замена L858R в экзоне 21) у взрослых пациентов. Местнораспространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого с мутацией T790M в гене EGFR у взрослых пациентов. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к осимертинибу или любому из компонентов препарата. Беременность и период грудного вскармливания. Терминальная стадия хронической почечной недостаточности, включая пациентов на гемодиализе. Нарушение функции печени тяжелой степени. Дети и подростки в возрасте до 18 лет (данные отсутствуют). [Применение препарата запрещается для профилактики рецидива опухоли при применении препарата Тагриссо®]. Совместное применение мощных индукторов CYP3A (например, фенитоин, рифампин, и карбамазепил). **Способ применения и дозы:** До назначения препарата Тагриссо® следует подтвердить статус мутации в гене EGFR в образцах ткани опухоли или в свободно циркулирующей дезоксирибонуклеиновой кислоте (ДНК) опухоли, выделенной из плазмы крови, с помощью валидированного теста, деления в экзоне 19 или замена L858R в экзоне 21 (в случае первой линии); мутация T790M (в случае прогрессировавшего заболевания ко времени или после терапии ингибитором тирозинкиназы EGFR). Дозы: Рекомендуемая доза осимертиниба – 80 мг один раз в сутки. Терапию продолжают до наступления прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности. Препарат следует принимать ежедневно в одно и то же время вне зависимости от приема пищи. В случае пропуска приема препарата пропущенную дозу следует принять в том случае, если до времени приема следующей дозы осталось не менее 12 часов. **Способ применения:** Внутрь. Таблетки следует проглатывать целиком, запивая водой. Не следует делить, дробить или разжевывать таблетки. С осторожностью: интерстициальное заболевание легких, удлинение интервала QTc, совместное применение с умеренными индукторами CYP3A4 (например, бозетон, эфавиренз, модифенил), нарушение функции почек тяжелой степени. **Побочное действие:** Информация о профиле безопасности препарата Тагриссо® отражает опыт его применения у 1142 пациентов с мутацией в гене EGFR. Все эти пациенты принимали препарат в дозе 80 мг в сутки в двух рандомизированных исследованиях II фазы (первая линия терапии в исследовании FLAURA, вторая линия терапии в исследовании AURA 3), двух исследованиях, проводимых в одной группе (второй или последующей линии терапии в исследованиях AURAex и AURA 2) и в одном исследовании I фазы (первая или последующие линии терапии в исследовании AURA 1). Большинство нежелательных реакций были 1 или 2 степени тяжести. Наиболее частыми нежелательными лекарственными реакциями были диарея (49%) и сыпь (47%). Нежелательные реакции 3 и 4 степени тяжести составили 9,7% и 0,9%, соответственно. У 2,1% пациентов, получавших препарат Тагриссо® в дозе 80 мг в сутки, потребовалось снижение дозы из-за развития нежелательных лекарственных реакций. У 4,3% пациентов терапии было прекращено из-за развития нежелательных реакций. Определение частоты побочных реакций: очень часто (≥1/10), часто (от ≥1/100 до <1/10), нечасто (от ≥1/1000 до <1/100), редко (от ≥1/10,000 до <1/1,000), очень редко (<1/10,000); неизвестно (невозможно оценить по имеющимся данным). **Нежелательные лекарственные реакции, отмеченные в исследованиях FLAURA и AURA (AURA 3, AURA ex, AURA 2 и AURA 1):** Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто – интерстициальная болезнь легких (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 1,5%). Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – диарея (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 1,2%), очень часто – стоматит (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,2%). Нарушения со стороны

органов зрения: нечасто – кератит (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,1%). Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки: очень часто – сыпь (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,9%), очень часто – сухость кожи (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,1%), очень часто – паронихия (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,3%), очень часто – зуд (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,1%), нечасто – мультиформная эритема (частота нежелательных реакций любой степени – 0,35%), редко – синдром Стивенса-Джонсона (частота нежелательных реакций любой степени – 0,02%). Изменения параметров лабораторных и инструментальных исследований: нечасто – удлинение интервала QTc (частота нежелательных реакций любой степени – 0,9%). Результаты исследований, представленные как изменение степени по CTCAE (отражает частоту лабораторных отклонений, а не частоту отмеченных нежелательных явлений): очень часто – снижение количества тромбоцитов (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 1,6%), очень часто – снижение количества лейкоцитов (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 1,5%), очень часто – снижение количества лимфоцитов (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 7,2%), очень часто – снижение количества нейтрофилов (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 4,1%). **Нежелательные лекарственные реакции, отмеченные в исследовании FLAURA (степень определяли по CTCAE):** Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: интерстициальная болезнь легких – любая степень – 3,9%, степень 3 и выше – 1,1%. Нарушения со стороны органа зрения: кератит – любая степень – 0,4%, степень 3 и выше – 0%. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея – любая степень – 58%, степень 3 и выше – 2,2%, стоматит – любая степень – 29%, степень 3 и выше – 0,7%. Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки: сыпь – любая степень – 58%, степень 3 и выше – 1,1%, сухость кожи – любая степень – 36%, степень 3 и выше – 0,4%, паронихия – любая степень – 35%, степень 3 и выше – 0,4%, зуд – любая степень – 17%, степень 3 и выше – 0,4%. Изменения параметров лабораторных и инструментальных исследований: Удлинение интервала QTc – любая степень – 1,1%. Результаты исследований, представленные как изменение степени по CTCAE: снижение количества тромбоцитов – любая степень – 51%, степень 3 и выше – 0,7%, снижение количества лейкоцитов – любая степень – 72%, степень 3 и выше – 0,4%, снижение количества лимфоцитов – любая степень – 63%, степень 3 и выше – 5,6%, снижение количества нейтрофилов – любая степень – 41%, степень 3 и выше – 3,0%. **Нежелательные лекарственные реакции, отмеченные в исследовании AURA 3 (степень определяли по CTCAE):** Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: интерстициальная болезнь легких – любая степень – 3,6%, степень 3 и выше – 0,4%. Нарушения со стороны органа зрения: кератит – любая степень – 1,1%, степень 3 и выше – 0%. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея – любая степень – 41%, степень 3 и выше – 1,1%, стоматит – любая степень – 15%, степень 3 и выше – 0%. Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки: сыпь – любая степень – 34%, степень 3 и выше – 0,7%, сухость кожи – любая степень – 23%, степень 3 и выше – 0,9%, паронихия – любая степень – 22%, степень 3 и выше – 0%, зуд – любая степень – 13%, степень 3 и выше – 0%. Изменения параметров лабораторных и инструментальных исследований: Удлинение интервала QTc – любая степень – 1,4%. Результаты исследований, представленные как изменение степени по CTCAE: снижение количества тромбоцитов – любая степень – 46%, степень 3 и выше – 0,7%, снижение количества лейкоцитов – любая степень – 61%, степень 3 и выше – 1,1%, снижение количества нейтрофилов – любая степень – 27%, степень 3 и выше – 2,2%. Материал предназначен для специалистов здравоохранения (работников здравоохранения, фармацевтических работников). **Перед назначением препарата необходимо ознакомиться с полным текстом инструкции по медицинскому применению.** Дальнейшая информация предоставляется по требованию: ООО «АстраЗенкаФармасьютикалз», Россия, 123100, Москва, 1-й Красногвардейский пр-д, д. 21, стр. 1, т. 30, тел.: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98. TAG\_RU-6714. Дата одобрения: 10.03.2020. Дата истечения: 10.03.2022.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения (работников здравоохранения, фармацевтических работников). Имеются противопоказания. Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата.



ООО «АстраЗенка Фармасьютикалз»  
Российская Федерация, 123112, Москва, 1-й Красногвардейский пр-д, д. 21, стр. 1  
Телефон: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98  
[www.astrazeneca.ru](http://www.astrazeneca.ru)



Реклама  
MS-RU-7386-9-03-2020



<sup>1</sup> Первый Московский  
государственный  
медицинский  
университет  
им. И.М. Сеченова  
(Сеченовский  
Университет)

<sup>2</sup> Подольская  
городская  
клиническая  
больница

# Результаты адъювантной химиотерапии локального рака желудка

А.А. Бобрышев<sup>1</sup>, М.М. Давыдов<sup>1</sup>, М.Н. Нариманов<sup>2</sup>, С.Б. Поликарпова<sup>1</sup>,  
В.Ю. Кирсанов<sup>1</sup>

Адрес для переписки: Александр Александрович Бобрышев, dr.abobryshev@mail.ru

Для цитирования: Бобрышев А.А., Давыдов М.М., Нариманов М.Н. и др. Результаты адъювантной химиотерапии локального рака желудка // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 33. С. 6–10.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-33-6-10

*В настоящее время проведен ряд исследований, оценивающих роль адъювантной химиотерапии при раке желудка. Однако эти исследования выполнялись в азиатской популяции пациентов, и экстраполировать полученные результаты на европейскую популяцию нецелесообразно.*

***Цель** нашего исследования – оценить влияние адъювантной химиотерапии по схеме XELOX на показатели выживаемости пациентов с диагнозом рака желудка и поражением регионарных лимфоузлов.*

***Материал и методы.** Проанализированы данные пациентов с диагнозом рака желудка и поражением регионарных лимфоузлов, радикально оперированных по этому поводу с 2011 по 2015 г. в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.*

***Результаты.** 127 (48,8%) больным из 260 пациентов, включенных в анализ, была назначена адъювантная химиотерапия по схеме XELOX. Пятилетняя выживаемость без прогрессирования составила  $55,4 \pm 4,4\%$  в группе пациентов с поражением регионарных лимфоузлов, не получивших химиотерапию, и  $65,6 \pm 4,3\%$  – в группе больных с поражением регионарных лимфоузлов, получивших химиотерапию. Пятилетняя общая выживаемость составила  $67,8 \pm 4,1$  и  $75,9 \pm 3,9\%$  соответственно. Токсический профиль комбинации XELOX был приемлемым, токсичность – регулируемой.*

***Выводы.** Химиотерапия по схеме XELOX может быть рекомендована в качестве адъювантного лечения пациентам с диагнозом рака желудка и поражением регионарных лимфоузлов. Однако необходимы дальнейшие исследования роли адъювантной химиотерапии у пациентов без метастазов в регионарных лимфоузлах.*

**Ключевые слова:** адъювантная химиотерапия, локальный рак желудка, схема XELOX

## Актуальность исследования

Рак желудка является одной из наиболее актуальных проблем современной онкологии и занимает одну из лидирующих позиций по заболеваемости и смертности от онкологических заболеваний в мире. В 2018 г. в мире зарегистрировано свыше 1 000 000 новых случаев рака желудка и около 783 000 летальных исходов, связанных с заболеванием [1]. Уровень заболеваемости зависит от региона проживания [2]. В странах с высоким уровнем заболеваемости регистрируются более высокие показатели выживаемости, чем в странах с низким уровнем заболеваемости [3]. В России рак желудка находится на втором месте в структуре смертности и на шестом – в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями для лиц обоего пола. За 2017 г. в Российской Федерации диагностировано свыше 21 000 новых случаев заболевания раком желудка у мужчин и почти 16 000 – у женщин [4]. В большинстве случаев гистологически верифицированный рак желудка является аденокарциномой кишечного типа и локализуется в антральном отделе и теле желудка [5]. В настоящее время во всем мире хирургическое вмешательство остается единственным видом радикального



лечения рака желудка. Однако в 40–60% случаев после такого лечения наблюдается рецидив заболевания [6]. Улучшить результаты лечения можно с помощью адъювантной химиотерапии. Так, результаты двух крупных азиатских исследований (ACTS-GC, CLASSIC) продемонстрировали улучшение показателей выживаемости при назначении химиотерапии после оперативного вмешательства [7, 8]. Тем не менее данные этих исследований требуют подтверждения. Кроме того, исследования выполнены в азиатской популяции пациентов. В связи с генетическими различиями, а также различиями в течении заболевания экстраполировать полученные результаты на европейскую популяцию нецелесообразно.

Целью нашей работы стала оценка результатов применения адъювантной химиотерапии с использованием комбинации XELOX (оксалиплатин, капецитабин) при локальном раке желудка. В задачи исследования входили оценка выживаемости без прогрессирования, общей выживаемости и определение спектра токсичности режима.

## Материал и методы

Всего в исследование было включено 260 пациентов, прооперированных по поводу локального рака желудка, с гистологически подтвержденным поражением регионарных лимфоузлов. Пациенты были разделены на две группы. Первую группу составили 133 пациента, получивших только оперативное лечение, вторую – 127 больных, получивших адъювантную химиотерапию по схеме XELOX после оперативного вмешательства.

Характеристика пациентов первой группы (n = 133) представлена в табл. 1. Медиана возраста больных составила 61 (31–86) год. 16 (12%) пациентов были в возрасте < 50 лет, 117 (88%) в возрасте ≥ 50 лет. В первой группе насчитывалось 85 (71,43%) мужчин и 48 (28,57%) женщин. ECOG 0 имели 43 (32,3%), ECOG 1 – 82 (61,7%), ECOG 2 – восемь (5,71%) пациентов. В кардиальном отделе опухоль располагалась у 42 (31,6%) пациентов, в теле желудка – у 48 (36,1%), антральном отделе – у 37 (27,8%).

Шесть (4,5%) пациентов имели тотальное опухолевое поражение желудка. Резекция желудка проведена 48 (36,1%) больным, гастрэктомия через абдоминальный и комбинированный доступ – 74 (55,6%) и 11 (8,3%) пациентам соответственно.

93 (69,9%) больных имели гистологический диагноз аденокарциномы, 40 (30,1%) – перстневидноклеточный рак. У 76 (57,1%) пациентов зарегистрирована низкодифференцированная опухоль, у 40 (30,1%) – умеренно дифференцированная, у 14 (10,5%) – высокодифференцированная. Трех (2,3%) пациентам установлен диагноз слизистой аденокарциномы. Потеря веса более чем на 10% за шесть месяцев отмечалась у 28 (21%) пациентов.

Характеристика больных второй группы (n = 127) представлена в табл. 2. Медиана возраста больных составила 59 (26–86) лет. 23 (17,3%) пациента были в возрасте < 50 лет, 105 (82,7%) в возрасте ≥ 50 лет. В этой группе

насчитывалось 78 (61,4%) мужчин и 49 (38,6%) женщин. ECOG 0 имели 46 (36,2%), ECOG 1 – 74 (58,3%), ECOG 2 – семь (5,5%) пациентов. В кардиальном отделе опухоль располагалась у 34 (26,8%) больных, в теле желудка – у 54 (42,5%), антральном отделе – у 29 (22,8%). Десять (7,9%) пациентов имели тотальное опухолевое поражение желудка. Резекция желудка проведена 34 (26,8%) больным, гастрэктомия через абдоминальный и комбинированный доступ – 77 (60,6%) и 16 (12,6%) пациентам соответственно. 84 (66,1%) больных имели гистологический диагноз аденокарциномы, 43 (33,9%) – перстневидноклеточный рак. У 80 (63%) больных зарегистрирована низкодифференцированная опухоль, у 35 (27,6%) – умеренно дифференцированная, 11 (8,7%) – высокодифференцированная. У одного (0,8%) больного данные о дифференцировке опухоли отсутствовали. Потеря веса более чем на 10% за шесть месяцев отмечалась

Таблица 1. Характеристика больных первой группы (n = 133)

Показатель	Количество больных, абс. (%)
Возраст (26–84 года, средний – 61 год):	
▪ < 50 лет	16 (12,0)
▪ ≥ 50 лет	117 (88,0)
Пол:	
▪ мужской	85 (63,9)
▪ женский	48 (36,1)
Статус ECOG:	
▪ 0	43 (32,3)
▪ 1	82 (61,7)
▪ 2	8 (6,0)
Гистологический тип опухоли:	
▪ аденокарцинома	93 (69,9)
▪ перстневидноклеточный рак	40 (30,1)
Степень дифференцировки:	
▪ низкодифференцированная	76 (32,38)
▪ умеренно дифференцированная	40 (30,48)
▪ высокодифференцированная	14 (31,43)
▪ слизистая	3 (2,3)
Локализация первичной опухоли:	
▪ кардиальный отдел	42 (31,6)
▪ антральный отдел	37 (27,8)
▪ тело желудка	48 (36,1)
▪ тотальный рак	6 (4,5)
Радикальные оперативные вмешательства:	
▪ резекция желудка	48 (36,1)
▪ гастрэктомия	74 (55,6)
▪ гастрэктомия через комбинированный доступ	11 (8,3)
Потеря веса:	
▪ > 10%	28 (21,0)
▪ < 10%	105 (79,0)



**Таблица 2. Характеристика больных второй группы (n = 127)**

Показатель	Количество больных, абс. (%)
Возраст (26–86 лет, средний – 59 лет):	
▪ < 50 лет	23 (17,3)
▪ ≥ 50 лет	105 (82,7)
Пол:	
▪ мужской	23 (17,3)
▪ женский	105 (82,7)
Статус ECOG:	
▪ 0	46 (36,2)
▪ 1	74 (58,3)
▪ 2	7 (5,5)
Гистологический тип опухоли:	
▪ аденокарцинома	84 (66,1)
▪ перстневидноклеточный рак	43 (33,9)
Степень дифференцировки:	
▪ низкодифференцированная	80 (63,0)
▪ умеренно дифференцированная	35 (27,5)
▪ высокодифференцированная	11 (8,7)
▪ нет	1 (0,8)
Локализация первичной опухоли:	
▪ кардиальный отдел	34 (26,8)
▪ антральный отдел	29 (22,8)
▪ тело желудка	54 (42,5)
▪ тотальный рак	10 (7,9)
Радикальные оперативные вмешательства:	
▪ резекция желудка	34 (26,8)
▪ гастрэктомия	77 (60,6)
▪ гастрэктомия через комбинированный доступ	16 (12,6)
Потеря веса:	
▪ > 10%	31 (24,4)
▪ < 10%	96 (75,6)
Среднее количество курсов химиотерапии	6

у 31 (24,4%) пациента. Всем 127 пациентам была назначена адъювантная химиотерапия по схеме XELOX.

Как уже отмечалось, все больные второй группы получили адъювантную химиотерапию по схеме XELOX: оксалиплатин 130 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно в первый день, капецитабин 2000 мг/м<sup>2</sup> внутрь в 1–14-й дни 21-дневного цикла.

109 больных получили шесть курсов химиотерапии, 18 больных – четыре курса. Всего проведено 726 курсов химиотерапии. Токсичность данного режима оценивали у всех 127 больных. Частота нежелательных явлений, таких как нейтропения, тромбоцитопения, анемия, тошнота, рвота, диарея, стоматит, рассчитывалась как на количество больных, так и на количество курсов.

Гематологическая токсичность в группе комбинации XELOX была представлена нейтропенией, тромбоцитопенией и анемией (табл. 3). Нейтропения 1–2-й степени зарегистрирована у 22 (17,3%) больных (36/726 – 5% от общего количества курсов химиотерапии), нейтропения 3–4-й степени – у 17 (13,4%) пациентов (29/726 – 4% от общего количества курсов лечения). Все проявления нейтропении в этой группе были регулируемы и обратимы.

**Таблица 3. Гематологическая токсичность в группе больных, получивших комбинацию XELOX**

Нежелательные явления	Степень токсичности			
	1–2-я		3–4-я	
	% от числа больных		% от числа курсов	
Анемия	32 (25,2%)	5 (3,9%)	–	–
Нейтропения	22 (17,3%)	17 (13,4%)	36 (5%)	29 (4%)
Фебрильная нейтропения	–	4 (3,1%)	–	4 (0,5%)
Тромбоцитопения	20 (15,7%)	14 (11%)	44 (6%)	20 (2,7%)

**Таблица 4. Негематологическая токсичность в группе комбинации XELOX**

Нежелательные явления	Степень токсичности			
	1–2-я		3–4-я	
	% от числа больных		% от числа курсов	
Тошнота	19 (14,9%)	8 (6,3%)	85 (11,3%)	17 (2,2%)
Рвота	10 (7,9%)	4 (3,1%)	89 (11,9%)	22 (2,9%)
Диарея	15 (11,8%)	5 (3,9%)	124 (16,5%)	13 (1,7%)
Алоpecia	55 (43,3%)	–	–	–
Стоматиты	13 (10,3%)	4 (3,1%)	83 (11,1%)	9 (1,2%)
Ладонно-подошвенный синдром	35 (27,5%)	–	–	–
Демпинг-синдром	–	2 (1,6%)	–	–
Астения	–	1 (0,8%)	–	–
Нейротоксичность	42 (33%)	15 (11,8%)	–	–



Тромбоцитопения 1–2-й степени отмечалась у 20 (15,7%) больных (88/726 – 12,1% от общего количества курсов химиотерапии), тромбоцитопения 3–4-й степени – у 14 (11%) пациентов (44/726 – 6,1% от общего количества курсов химиотерапии). Следует отметить, что ни у одного пациента с тромбоцитопенией 3–4-й степени не зафиксировано геморрагического синдрома.

У пяти (3,9%) больных группы комбинации XELOX имела место анемия 3-й степени, у 32 (25,2%) – анемия 1–2-й степени.

Частота возникновения негематологической токсичности в группе комбинации XELOX показана в табл. 4. У пяти (3,9%) пациентов зарегистрирована диарея 3-й степени, у четырех (3,1%) выявлен стоматит 3-й степени. Все осложнения были регулируемыми и обратимыми. У всех больных диарей и стоматитом 3-й степени была проведена редукция доз химиопрепаратов. В одном случае в связи с диареей 3-й степени потребовались экстренная госпитализация и проведение противодиарейной и инфузионной терапии.

Тошнота, рвота 1–2-й степени на фоне режима XELOX зарегистрированы у 19 (14,9%) пациентов после 97 (12,9%) курсов лечения. Однако тошнота 3-й степени отмечалась у восьми (6,3%) больных после лечения (1,2%). Явлений кожной токсичности, нефротоксичности в этой группе не наблюдалось.

Анализ возникшей на фоне лечения нейротоксичности показал, что данный побочный эффект проявлялся в основном периферической полинейропатией. Нейротоксичность 1–2-й степени отмечалась у 42 (33%) больных, 3-й степени – у 15 (11,8%) больных, в связи с чем терапия оксалиплатином у этих пациентов была завершена. Ладонно-подошвенный синдром 1–2-й степени у 35 (27,5%) больных не потребовал редукции дозы или отмены химиопрепаратов. Алоpecia зафиксирована в 43,3% случаев, то есть почти у половины больных. У одного пациента зарегистрирована астенция 3-й степени, в связи с чем химиотерапия была завершена досрочно. Еще у двух больных химиотерапию также пришлось прервать из-за выраженного демпинг-синдрома.

На основании этих данных можно сделать вывод, что токсический профиль комбинации XELOX был приемлемым, токсичность – регулируемой. Режим может быть рекомендован при адъювантной химиотерапии у пациентов с диагнозом рака желудка.

Мы провели тщательный анализ данных выживаемости и времени до прогрессирования в исследуемых группах. На рисунке 1

и в табл. 5 отражены результаты выживаемости без признаков заболевания в зависимости от объема поражения регионарных лимфоузлов и проведения адъювантной химиотерапии.

На рисунке 2 и в табл. 6 отражены показатели выживаемости без прогрессирования заболевания в зависимости от объема поражения регионарных лимфоузлов и проведения адъювантной химиотерапии.

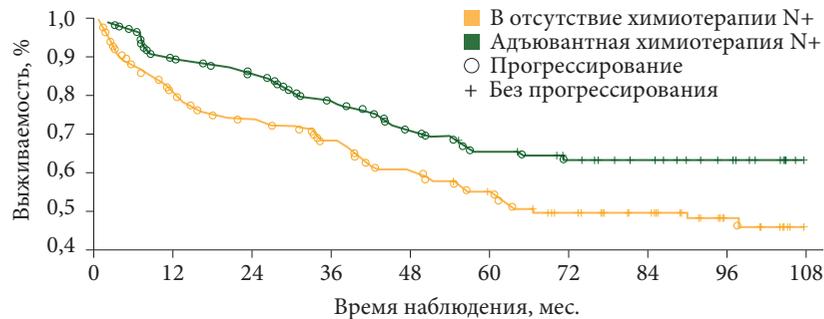


Рис. 1. Выживаемость без прогрессирования в зависимости от проведения адъювантной химиотерапии ( $p = 0,014$ )

Таблица 5. Выживаемость без прогрессирования в зависимости от статуса лимфоузлов и проведения адъювантной химиотерапии (% ± δ)

Выживаемость/медиана	Первая группа (n = 133)	Вторая группа (n = 127)
Одногодичная	81,2 ± 3,4	89,8 ± 2,7
Трехлетняя	68,1 ± 4,1	78,7 ± 3,6
Пятилетняя	55,4 ± 4,4	65,6 ± 4,3
Медиана, мес.	67,1	Не достигнута*

\* Достоверные различия по сравнению с первой группой (без химиотерапии N+) ( $p < 0,05$ ).

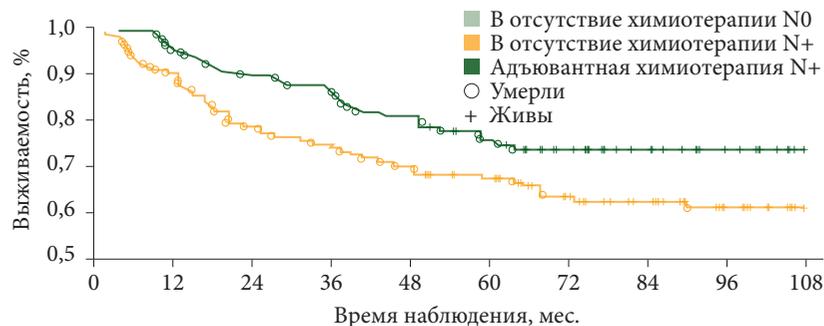


Рис. 2. Общая выживаемость в зависимости от проведения адъювантной химиотерапии ( $p = 0,043$ )

Таблица 6. Общая выживаемость больных в зависимости от проведения адъювантной химиотерапии (% ± δ)

Выживаемость/медиана	Первая группа (n = 133)	Вторая группа (n = 127)
Одногодичная	90,2 ± 2,6	95,3 ± 1,9
Трехлетняя	74,9 ± 3,8	85,8 ± 3,1
Пятилетняя	67,8 ± 4,1	75,9 ± 3,9
Медиана	Не достигнута*	Не достигнута+

\* Достоверные различия по сравнению с первой группой (без химиотерапии N+) ( $p < 0,05$ ).



## Обсуждение результатов

Различия безрецидивной и общей выживаемости в группе пациентов с поражением регионарных лимфоузлов с добавлением адъювантной химиотерапии были статистически значимыми ( $p = 0,014$  и  $p = 0,043$  соответственно). Пятилетняя выживаемость без прогрессирования составила  $55,4 \pm 4,4\%$  в группе пациентов с поражением регионарных лимфоуз-

лов, не получивших химиотерапию, и  $65,6 \pm 4,3\%$  в группе пациентов с поражением регионарных лимфоузлов, получивших химиотерапию. Пятилетняя общая выживаемость составила  $67,8 \pm 4,1$  и  $75,9 \pm 3,9\%$  соответственно.

## Выводы

На основании сравнения результатов лечения можно сделать вывод об эффективности адъювантной химио-

терапии у пациентов с поражением регионарных лимфоузлов. Токсический профиль комбинации XELOX был приемлемым, токсичность – регулируемой. Окончательный анализ полученных данных показывает, что этот режим может быть рекомендован в качестве адъювантной химиотерапии пациентам с диагнозом рака желудка и поражением локальных лимфоузлов. ☺

## Литература

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // CA Cancer J. Clin. 2018. Vol. 68. № 6. P. 394–424.
2. Allum W.H., Blazeby J.M., Griffin S.M. et al. Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer // Gut. 2011. Vol. 60. № 11. P. 1449–1472.
3. Verdecchia A., Corazziari I., Gatta G. et al. Explaining gastric cancer survival differences among European countries // Int. J. Cancer. 2004. Vol. 109. № 5. P. 737–741.
4. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018.
5. Den Hoed C.M., Kuipers E.J. Gastric cancer: how can we reduce the incidence of this disease? // Curr. Gastroenterol. Rep. 2016. Vol. 18. № 7. P. 34.
6. Gallo A., Cha C. Updates on esophageal and gastric cancers // World J. Gastroenterol. 2006. Vol. 12. № 20. P. 3237–3242.
7. Sakuramoto S., Sasako M., Yamaguchi T. et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine // N. Engl. J. Med. 2007. Vol. 357. № 18. P. 1810–1820.
8. Noh S.H., Park S.R., Yang H.-K. et al. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial // Lancet Oncol. 2014. Vol. 15. № 12. P. 1389–1396.

## Results of Adjuvant Chemotherapy for Local Gastric Cancer

A.A. Bobryshev<sup>1</sup>, M.M. Davidov<sup>1</sup>, M.N. Narimanov<sup>2</sup>, S.B. Polikarpova<sup>1</sup>, V.Yu. Kirsanov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

<sup>2</sup> Podolsk City Clinical Hospital

Contact person: Aleksandr A. Bobryshev, dr.abobryshev@mail.ru

Currently, a number of studies have been conducted evaluating the role of adjuvant chemotherapy in gastric cancer. However, these studies were conducted in the Asian patient population, and it is not reasonable to extrapolate the results to the European population.

**The aim** of our study is to evaluate the impact of adjuvant chemotherapy using the XELOX regimen on the survival rates of patients diagnosed with gastric cancer and regional lymph node lesions.

**Material and methods.** The data of patients diagnosed with gastric cancer and regional lymph node lesions that underwent radical surgery for this reason from 2011 to 2015 at the N.N. Blokhin Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation were analyzed.

**Results.** 127 (48.8%) patients out of 260 patients included in the analysis were prescribed adjuvant chemotherapy using the XELOX regimen. The five-year survival rate without signs of progression was  $55.4 \pm 4.4\%$  in the group of patients with regional lymph node lesions who did not receive chemotherapy, and  $65.6 \pm 4.3\%$  in the group of patients with regional lymph node lesions who received chemotherapy. The five-year overall survival rate was  $67.8 \pm 4.1$  and  $75.9 \pm 3.9\%$ , respectively. The toxic profile of the XELOX combination was acceptable, and the toxicity was regulated.

**Conclusions.** XELOX chemotherapy can be recommended as adjuvant treatment for patients diagnosed with gastric cancer in the presence of affected regional lymph nodes. However, further research is needed on the role of adjuvant chemotherapy in patients without metastases in regional lymph nodes.

**Key words:** adjuvant chemotherapy, local cancer of the stomach, the scheme XELOX



# НАЦИОНАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ ПРОГРАММА {2030}

**NOP2030.RU**

**СОБИРАЕМ  
ДЕЛИМСЯ ИНФОРМАЦИЕЙ  
АНАЛИЗИРУЕМ**



## ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКИЙ ПОРТАЛ



- Мониторинг онкологической программы в масштабе реального времени
- Все регионы
- Лица, принимающие решения
- Актуальные отчеты
- Ключевые события
- Инновации
- Клиническая практика
- Банк документов
- Стандарты и практика их применения
- Цифровизация



Онлайн-освещение онкологической службы на федеральном и региональных уровнях на период 2018-2030 гг. в едином контуре цифровизации здравоохранения:

- руководителям онкологической службы
- организаторам здравоохранения
- врачам онкологам, радиологам, химиотерапевтам
- компаниям, представляющим препараты и оборудование для онкологии



news@nop2030.ru



# Опыт применения дурвалумаба при нерезектабельном немелкоклеточном раке легкого третьей стадии: окончательные результаты

Д.Ю. Юкальчук, Д.М. Пономаренко, Т.Н. Юкальчук, А.М. Новопашин, Г.Н. Тепикина

Адрес для переписки: Денис Юрьевич Юкальчук, dyuyu558@mail.ru

Для цитирования: Юкальчук Д.Ю., Пономаренко Д.М., Юкальчук Т.Н. и др. Опыт применения дурвалумаба при нерезектабельном немелкоклеточном раке легкого третьей стадии: окончательные результаты // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 33. С. 12–16.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-33-12-16

**Цель** – изучить эффективность и безопасность дурвалумаба у пациентов с нерезектабельным немелкоклеточным раком легкого третьей стадии после химиолучевого лечения.

**Материал и методы.** В исследовании приняли участие семь больных немелкоклеточным раком легкого, у которых не отмечалось прогрессирования заболевания по окончании химиолучевой терапии. Дурвалумаб назначали в дозе 10 мг/кг внутривенно один раз в две недели. Применение препарата в данном режиме продолжалось до прогрессирования процесса, или до тех пор, пока пациент получал клиническую пользу, или до появления непереносимой токсичности.

**Результаты.** Двое из семи пациентов получали терапию до прогрессирования заболевания в течение трех месяцев, двое – в течение шести месяцев, один – в течение девяти месяцев, один – в течение 13 месяцев и еще один – в течение 19 месяцев.

Тяжелых иммуноопосредованных нежелательных явлений не зафиксировано. Наблюдавшиеся гематологические и негематологические нежелательные реакции первой и второй степени не привели к отмене препарата.

**Заключение.** Монотерапия дурвалумабом характеризуется высокой эффективностью, приемлемым профилем токсичности и потенциально ассоциируется с высокой общей выживаемостью больных.

**Ключевые слова:** немелкоклеточный рак легкого, третья стадия, химиолучевая терапия, иммунотерапия, дурвалумаб

## Введение

Рак легкого является одним из самых распространенных видов рака. Кроме того, он занимает лидирующие позиции в структуре смертности онкологических больных.

В Иркутской области в 2019 г. диагноз «немелкоклеточный рак легко-

го» (НМРЛ) поставлен 1152 пациентам, из них 893 (77,5%) мужчин и 259 (22,5%) женщин. Всего на диспансерном учете состояло 2807 человек, сняты с учета в связи со смертью – 702 [1]. Данные по стадиям впервые выявленного НМРЛ представлены на рис. 1.

Приблизительно у 30% при постановке диагноза обнаружена местнораспространенная нерезектабельная стадия [1]. Пациентам с местнораспространенным нерезектабельным НМРЛ и хорошим соматическим статусом показана одновременная химиолучевая те-



рапия (ХЛТ) на основе препаратов платины. После проведения таковой медиана выживаемости без прогрессирования не превышает 13 месяцев [2]. До окончания пятилетнего периода наблюдения доживают не более 15% [2]. В отсутствие заметных достижений в области лечения местнораспространенного нерезектабельного НМРЛ [3–7] назрела необходимость в разработке новых терапевтических подходов для повышения выживаемости больных после одновременной ХЛТ.

Необходимо отметить, что современные стандарты по ведению пациентов после ХЛТ предполагают только динамическое наблюдение с целью выявления признаков рецидива или метастазирования [8, 9]. Так, согласно рекомендациям экспертов Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology – ESMO), по завершении лечения местнораспространенного НМРЛ последующее наблюдение должно включать [8, 9]:

- изучение анамнеза и физикальное обследование каждые шесть месяцев в течение первых двух лет, затем ежегодно;
- проведение компьютерной томографии органов грудной клетки с контрастированием не реже одного раза в год;
- при возможности назначения противоопухолевой терапии проведение повторной компьютерной томографии каждые полгода в течение трех лет;
- консультирование о модификации образа жизни (отказ от курения) и фармакотерапии.

На сегодняшний день ни в одном исследовании по оценке консолидирующих курсов химиотерапии после ХЛТ положительных результатов не получено [3–7]. Именно поэтому эксперты ESMO не рекомендуют назначать консолидирующую химиотерапию после ХЛТ по радикальной программе. Они также ссылаются на отсутствие убедительных доказательств о какой-либо дополнительной пользе такого лечения для пациентов с местнораспространенным НМРЛ [9].

Первым рандомизированным исследованием фазы III ингибитора иммунных контрольных точек у больных местнораспространенным нерезектабельным НМРЛ III стадии без прогрессирования после одновременной ХЛТ на основе платиносодержащих препаратов стало исследование PACIFIC [10, 11]. В нем сравнивали эффективность и безопасность антитела к PD-L1 дурвалумаба в дозе 10 мг/кг один раз в две недели и плацебо. Пациентов включали в исследование через 1–42 дня по окончании одновременной ХЛТ при условии, что проведено не менее двух циклов химиотерапии на основе препаратов платины.

Дурвалумаб продемонстрировал статистически и клинически значимые преимущества перед плацебо как в отношении выживаемости без прогрессирования, так и в отношении общей выживаемости. Медиана выживаемости без прогрессирования по независимой заслепленной центральной оценке составила 17,2 месяца в группе дурвалумаба и 5,6 месяца в группе плацебо (относительный риск (ОР) 0,51; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,41–0,63). Таким образом, разница в медианах выживаемости без прогрессирования составила около года. Увеличение выживаемости без прогрессирования наблюдалось во всех predetermined подгруппах пациентов, получавших дурвалумаб.

Результаты трехлетней общей выживаемости были представлены на конгрессе Американского общества клинической онкологии в 2019 г. [11]. Так, медиана общей выживаемости в группе дурвалумаба не была достигнута. В группе плацебо она составила 29,1 месяца. Стратифицированный ОР смерти – 0,69 (95% ДИ 0,55–0,86). Дурвалумаб значительно превосходил плацебо по частоте ответа – 30,0 и 17,8% соответственно. Кроме того, медиана длительности ответа в группе дурвалумаба не была достигнута. В группе плацебо таковая составила 18,4 месяца [10].

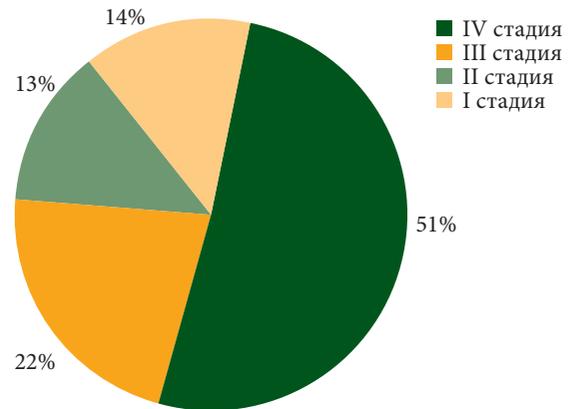


Рис. 1. Структура впервые выявленного НМРЛ в зависимости от стадии

Частота выявления новых очагов, включая метастазы в головном мозге, у получавших дурвалумаб оказалась ниже, чем у применявших плацебо [10].

Результаты исследования PACIFIC коренным образом изменили подход к тактике ведения пациентов после ХЛТ, что нашло отражение в клинических рекомендациях Национальной сети многопрофильных онкологических учреждений США [12]. В них предусмотрено, что терапия дурвалумабом показана после радикального курса одновременной ХЛТ у пациентов со всеми подстадиями III стадии нерезектабельного НМРЛ в качестве единственной лечебной опции. По данному показанию дурвалумаб зарегистрирован в России в июле 2019 г. [13].

### Цель исследования

В исследовании предполагалось оценить эффективность и безопасность дурвалумаба у пациентов с нерезектабельным немелкоклеточным раком легкого III стадии после химиолучевого лечения.

### Материал и методы

Набор пациентов в рамках персонализированной программы использования незарегистрированного лекарственного препарата дурвалумаб (MEDI 4736) для терапии больных местнораспространенным нерезектабельным НМРЛ по окончании химиолу-



## Исходная характеристика пациентов

Показатель	Количество пациентов, абс. (%)
Возраст, лет:	
■ 0–29	1 (14)
■ 30–64	5 (72)
■ 65 и более	1 (14)
Пол:	
■ муж.	5 (72)
■ жен.	2 (28)
Статус ECOG:	
■ 0	0 (0)
■ 1	7 (100)
■ 2	0 (0)
Курение:	
■ да	4 (57)
■ нет	3 (43)
Стадия НМРЛ:	
■ IIIa	0 (0)
■ IIIb	7 (100)
Время после лучевой терапии, дни:	
■ менее 14	2 (28)
■ более 14	5 (72)
Плоскоклеточный рак:	
■ G1	0 (0)
■ G2	5 (72)
■ G3	2 (28)
■ G4	0 (0)
Выполнение ХЛТ:	
■ последовательно	7 (100)
■ одновременно	0 (0)
Ответ на ХЛТ:	
■ полная регрессия	0 (0)
■ частичная регрессия	7 (100)
■ стабилизация процесса	0 (0)
PD-L1-статус:	
■ более 25%	0 (0)
■ менее 25%	2 (28)
■ не определяется	5 (72)
Мутация в гене EGFR:	
■ положительная	0 (0)
■ отрицательная	7 (100)
■ не определяется	0 (0)

чевой терапии проводился на базе областного онкологического диспансера г. Иркутска с октября 2018 г.

Основные критерии включения в исследование:

- ✓ возраст старше 18 лет;
- ✓ гистологически или цитологически подтвержденный местнораспространенный нерезектабельный НМРЛ III стадии (в соответствии с версией 7 IASLC Staging Manual in Thoracic Oncology);

✓ законченная платиносодержащая химиотерапия, проводимая одновременно или последовательно с лучевой терапией, без признаков прогрессирования заболевания;

✓ проведение режимов химиотерапии в соответствии со стандартами, в рамках химиолучевого лечения суммарная доза лучевой терапии 60 Гр ± 10% (54–66 Гр);

✓ начало лечения дурвалумабом менее чем через три месяца по окончании лучевой терапии.

В исследование не включали пациентов со смешанной гистологией рака легкого (мелкоклеточный и немелкоклеточный), ранее получавших любые антитела к PD/PD-L1, включая дурвалумаб, с активными или ранее документально подтвержденными аутоиммунными заболеваниями, тяжелой сопутствующей патологией.

Все участники исследования подписали информированное согласие на участие.

План лечения каждого пациента сформирован на общем мультидисциплинарном консилиуме диспансера и одобрен Министерством здравоохранения Российской Федерации.

Все пациенты после ХЛТ получали дурвалумаб в дозе 10 мг/кг один раз в две недели до прогрессирования заболевания, или до тех пор, пока отмечалась клиническая польза от данного вида лечения, или до появления непереносимой токсичности.

Оценка объективного ответа проводилась на основании данных мультиспиральной компьютерной томографии с внутривенным контрастированием согласно критериям RECIST v.1.1.

Анализ токсичности выполнен с помощью критериев CTC AE v.4. Определяли также выживаемость без прогрессирования (время с момента регистрации до документального подтверждения прогрессирования) и общую выживаемость (время с момента регистрации до даты смерти от любой причины). Функцию выживаемости оценивали методом Каплана – Майера.

## Результаты

Всего в исследование было включено семь пациентов. Их исходные характеристики представлены в таблице [14].

Из семи больных двое получали терапию дурвалумабом до прогрессирования заболевания в течение трех месяцев, двое – в течение шести, один – в течение девяти месяцев, один – в течение 13, один пациент – в течение 19 месяцев.

Тяжелых иммуноопосредованных нежелательных явлений не зафиксировано. Наблюдавшиеся гематологические и негематологические нежелательные реакции 1-й и 2-й степени не привели к отмене препарата.

В качестве примера рассмотрим клинический случай.

Пациент М., 1966 года рождения. При прохождении профилактического осмотра на рентгенограмме органов грудной клетки обнаружена опухоль в средостении.

При дообследовании в апреле 2018 г., по результатам мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки, выявлена медиастинальная форма рака правого легкого. Пациент направлен в областную онкологический диспансер. Согласно данным фибробронхоскопии, рак правого главного бронха с ростом на карину.

Гистологическое заключение: плоскоклеточный рак G3.

При проведении магнитно-резонансной томографии головного мозга и МСКТ органов брюшной полости и малого таза метастазы не выявлены. Состояние по шкале Восточной объединенной группы онкологов (Eastern Cooperative Oncology Group – ECOG) соответствовало нулю.

EGFR отрицательный.

Диагноз: рак правого легкого T4N3M0 IIIb стадии 2-й клинической группы.

В апреле 2018 г. начата химиотерапия доцетакселом 75 мг/м<sup>2</sup> и цисплатином 75 мг/м<sup>2</sup>. Проведено четыре курса полихимиотерапии. Дата окончания – 19 июня 2018 г.

Через четыре месяца в ходе контрольного обследования выявлено умеренное уменьшение метастатических лимфоузлов в средостении (стабилизация по RECIST 1.1).



Проведена лучевая терапия до суммарной очаговой дозы 60 Гр. Завершена 17 августа 2018 г. в Южной Корее.

После контрольной МСКТ в сентябре 2018 г. зафиксирована стабилизация процесса, прогрессирование отсутствовало.

Пациент включен в персонализированную программу использования незарегистрированного препарата дурвалумаб, который был назначен в качестве консолидирующей терапии по жизненным показаниям.

С октября 2018 г. начата иммунотерапия дурвалумабом в дозе 10 мг/кг внутривенно один раз в две недели. Контрольное обследование проводилось каждые три месяца.

В апреле 2019 г., после шести месяцев терапии, рентгенологически подтверждена стабилизация процесса (рис. 2).

На контрольном обследовании в апреле 2020 г., согласно данным компьютерной томографии, при оценке опухоли по критериям RECIST 1.1 стабилизация процесса сохранялась. Масса тела стабильная, состояние по шкале ECOG – 1. Пациент вел активный образ жизни, продолжал работать.

За время терапии дурвалумабом нежелательных явлений не зарегистрировано.

В мае 2020 г. пациент погиб от травм в результате дорожно-транспортного происшествия. Патологоанатомическое заключение свидетельствовало об отсутствии прогрессирования злокачественной опухоли.

### Обсуждение результатов

Существенный прогресс в терапии пациентов с местнораспространенным НМРЛ впервые был отмечен в исследовании PACIFIC. Установлено, что применение дурвалумаба по окончании ХЛТ может качественно изменить прогноз у данной категории больных. Речь, в частности, идет об увеличении продолжительности жизни. В России для эффективного использования дурвалумаба в условиях реальной клинической практики необходимо пересмотреть ряд устоявшихся подходов. Так, в настоящее время в России ХЛТ при НМРЛ проводится не так

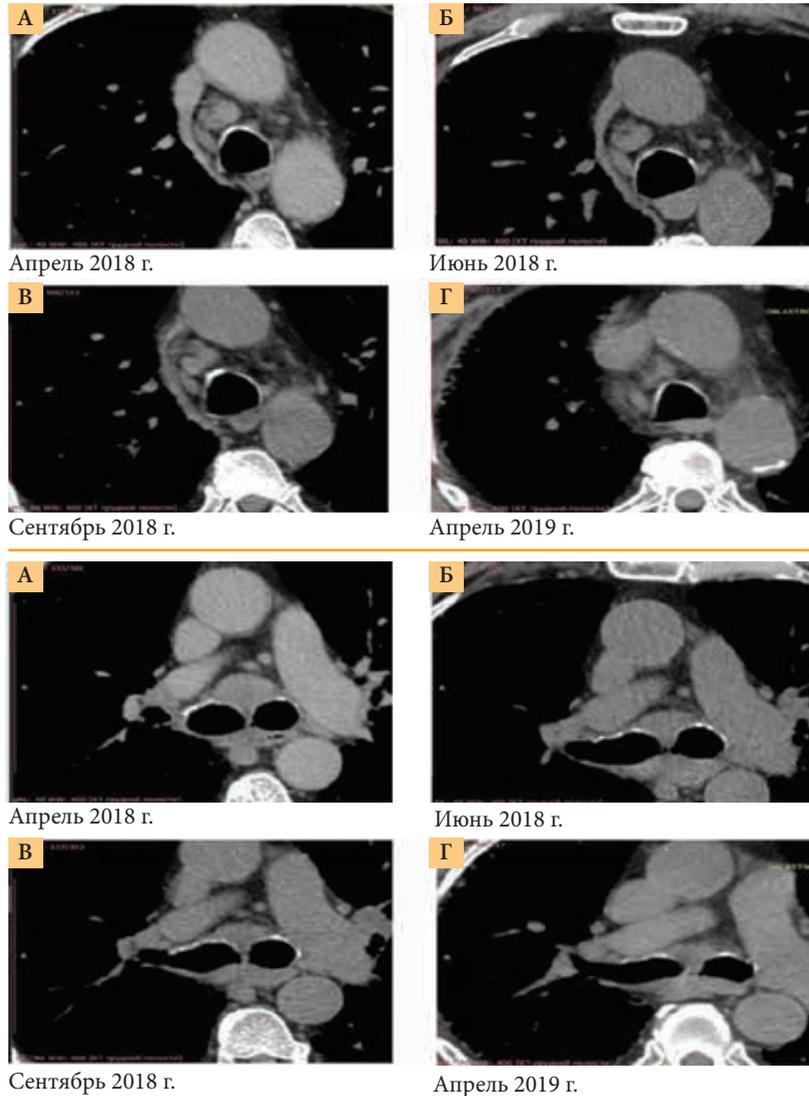


Рис. 2. Динамика изменения размеров пораженных лимфоузлов средостения на фоне терапии (А – исходно, Б – по окончании четырех курсов химиотерапии, В – по окончании лучевой терапии, Г – через шесть месяцев терапии дурвалумабом)

часто. Некоторые пациенты получают ХЛТ в последовательном режиме (например, пациенты с ECOG 1 и 2). Эффект ХЛТ оценивается через один – три месяца после ее завершения, в то время как наиболее эффективным является максимально раннее начало применения дурвалумаба. Согласно результатам нашего исследования, большинство пациентов получали последовательную ХЛТ и начинали вводить дурвалумаб более чем через две недели от последней дозы лучевой терапии (в приведенном клиническом случае спустя два месяца), что могло

повлиять на результаты лечения. В дальнейшем представляется важным оценить долгосрочные результаты применения данного препарата в условиях реальной практики.

### Заключение

Монотерапия дурвалумабом характеризуется высокой эффективностью, приемлемым профилем токсичности и потенциально ассоциируется с высокой общей выживаемостью пациентов с нерезектабельным немелкоклеточным раком легкого III стадии после химиолучевого лечения [14]. ☺



## Литература

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2020.
2. O'Rourke N., Figuls M.R.I., Bernadó N.F., Macbeth F. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer // Cochrane Database Syst. Rev. 2010. Vol. 6. ID CD002140.
3. Senan S., Brade A., Wang L.-H. et al. PROCLAIM: randomized phase III trial of pemetrexed-cisplatin or etoposide-cisplatin plus thoracic radiation therapy followed by consolidation chemotherapy in locally advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer // J. Clin. Oncol. 2016. Vol. 4. № 9. P. 953–962.
4. Vokes E.E., Herndon J.E., Kelley M.J. et al. Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B // J. Clin. Oncol. 2007. Vol. 25. № 13. P. 1698–1704.
5. Lilenbaum R., Samuels M., Wang X. et al. A phase II study of induction chemotherapy followed by thoracic radiotherapy and erlotinib in poor-risk stage III non-small-cell lung cancer: results of CALGB 30605 (Alliance)/RTOG 0972 (NRG) // J. Thorac. Oncol. 2015. Vol. 10. № 1. P. 143–147.
6. Ahn J.S., Ahn Y.C., Kim J.-H. et al. Multinational randomized phase III trial with or without consolidation chemotherapy using docetaxel and cisplatin after concurrent chemoradiation in inoperable stage III non-small-cell lung cancer: KCSG-LU05-04 // J. Clin. Oncol. 2015. Vol. 33. № 24. P. 2660–2666.
7. Hanna N., Neubauer M., Yiannoutsos C. et al. Phase III study of cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage III non-small-cell lung cancer: the Hoosier Oncology Group and U.S. Oncology // J. Clin. Oncol. 2008. Vol. 26. № 35. P. 5755–5760.
8. Злокачественные опухоли. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSSCO) / под ред. В.М. Моисеенко. М., 2017.
9. <https://www.esmo.org/Guidelines/ESMO-Guidelines>.
10. Antonia S.J., Villegas A., Daniel D. et al. Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC // N. Engl. J. Med. 2018. Vol. 379. № 24. P. 2342–2350.
11. Gray J.E., Villegas A.E., Daniel D.B. et al. Three-year overall survival update from the PACIFIC trial // [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15\\_suppl.8526](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.8526).
12. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf).
13. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Имфинзи® (дурвалумаб) ЛП-005664-180719 от 18.07.2019.
14. Юкальчук Д.Ю., Пономаренко Д.М., Дворниченко В.В., Новопашин А.М. Опыт применения дурвалумаба при III нерезектабельной стадии немелкоклеточного рака легкого в Иркутской области // Медицинский алфавит. 2019. Т. 3. № 28. С. 5–8.

### Experience in Durvalumab Use in Unresectable Non-Small Cell Lung Cancer of the Third Stage: the Final Results

D.Yu. Yukalchuk, D.M. Ponomarenko, T.N. Yukalchuk, A.M. Novopashin, G.N. Tepikina

Irkutsk Regional Oncological Dispensary

Contact person: Denis Yu. Yukalchuk, dyuyu558@mail.ru

**Objective:** to study the efficacy and safety of durvalumab in patients with unresectable non-small cell lung cancer of the third stage after chemoradiotherapy.

**Material and methods.** The study involved seven individuals with non-small cell lung cancer who did not show progression of the disease at the end of chemoradiotherapy. Durvalumab was administered at a dose of 10 mg/kg intravenously once every two weeks. The use of the drug in this mode continued until the progression of the process, or until the patient received clinical benefit, or until the appearance of intolerable toxicity.

**Results.** Two of seven patients received treatment before progression for three months, two – for six months, one – for nine months, one – for 13 months, and another – for 19 months.

No severe immune-mediated adverse events were recorded. The observed hematological and non-hematological adverse reactions of the first and second degree did not lead to the withdrawal of the drug.

**Conclusion.** Durvalumab monotherapy is highly effective, has an acceptable toxicity profile, and is potentially associated with a high overall survival rate in these patients.

**Key words:** non-small cell lung cancer, third stage, chemoradiotherapy, immunotherapy, durvalumab

# СИНЕРГИЗМ В СТРЕМЛЕНИИ ПРОДЛИТЬ ЖИЗНЬ

Назначение препарата ТАЙВЕРБ® позволяет объединить усилия: отсрочить опосредованное HER2-прогрессирование заболевания, воздействуя непосредственно внутри клетки.

**Tyverb**®  
lapatinib

**ТАЙВЕРБ® показан для лечения взрослых больных раком молочной железы с гиперэкспрессией HER2 (Erb2)<sup>1,2</sup>**

- ✓ В комбинации с капецитабином - у пациентов, получавших ранее антрациклины и таксаны, у которых имело место прогрессирование на фоне или после терапии трастузумабом, назначавшейся по поводу местнораспространенного или метастатического рака.
- ✓ В комбинации с ингибитором ароматазы - у пациентов в постменопаузе с метастатическим гормонозависимым раком молочной железы.
- ✓ В комбинации с трастузумабом - у пациентов с отсутствием эспрессии гормональных рецепторов, у которых имело место прогрессирование на фоне или после терапии трастузумабом в комбинации с химиотерапией, назначавшейся по поводу метастатического рака.

**КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ТАЙВЕРБ®** Регистрационный номер: ЛСР-000782/08

Лапатиниб, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг.

**Примечание для врача. Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, прочитайте инструкцию по применению.**

**Показания:** Местно-распространенный или метастатический рак молочной железы с гиперэкспрессией HER2/neu (ErbB2): в комбинации с капецитабином у пациентов, получавших ранее антрациклины и таксаны, с прогрессированием на фоне или после терапии трастузумабом, применявшейся по поводу метастатического рака молочной железы. Метастатический рак молочной железы с гиперэкспрессией HER2/neu (ErbB2): в комбинации с трастузумабом у пациентов с отсутствием экспрессии гормональных рецепторов, с прогрессированием на фоне или после терапии трастузумабом в комбинации с химиотерапией, применявшейся по поводу метастатического рака молочной железы. Метастатический гормонозависимый рак молочной железы с гиперэкспрессией HER2/neu (ErbB2): в комбинации с ингибитором ароматазы у пациенток в постменопаузе. Нет данных относительно эффективности этой комбинации по сравнению с трастузумабом в комбинации с ингибитором ароматазы или химиотерапией для данной популяции пациентов. **Способ применения и дозы:** Лапатиниб в комбинации с капецитабином: 1250 мг 1 р/д в сочетании с капецитабином 2000 мг/м<sup>2</sup>/день в 2 приема (каждые 12 часов) ежедневно с 1 по 14 день каждого 21-дневного цикла терапии. Лапатиниб в комбинации с трастузумабом: 1000 мг 1 р/д, в сочетании с трастузумабом 4 мг/кг, в виде внутривенной нагрузочной дозы, затем 2 мг/кг внутривенно 1 раз в неделю. Лапатиниб в комбинации с ингибитором ароматазы: 1500 мг 1 р/д, летрозол 2,5 мг 1 р/д. В случае возникновения нежелательных реакций может потребоваться прерывание лечения, снижение дозы или отмена лечения. **Особые группы пациентов:** Дети: Нет данных. Пожилые (>65 лет): Недостаточно данных о применении лапатиниба у пациентов старше 65 лет. В целом различий по безопасности и эффективности в зависимости от возраста не наблюдалось. Нарушение функции почек: Маловероятно, что будет требоваться коррекция режима дозирования. Тяжелое нарушение функции печени: Применять с осторожностью и/или в сниженной дозе. Противопоказания: Повышенная чувствительность к лапатинибу или любому другому компоненту препарата. Беременность и период кормления грудью. Детский возраст (отсутствие опыта применения). **Специальные указания и меры предосторожности:** Кардиотоксичность: В случае риска снижения функции левого желудочка следует применять с осторожностью. Исходная оценка ФВЛЖ и мониторинг в ходе лечения. ФВЛЖ должен быть в пределах нормальных значений, установленных данным учреждением, до начала лечения. Применять с осторожностью у пациентов, у которых имеется или возможно удлинение интервала QTc. Интерстициальная болезнь легких и пневмонит: Мониторинг симптомов, указывающих на интерстициальное заболевание легких/пневмонит. Гепатотоксичность: Мониторинг показателей функции печени до начала лечения, а также по клиническим показаниям. Тяжелые нежелательные реакции при применении лапатиниба в комбинации с: Капецитабином: Очень частые (≥10%): диспепсия, сухость кожи, стоматит, запор, боль в животе, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, воспаление слизистой оболочки полости рта, боль в конечностях, боль в спине, бессонница. Частые (1 - 10%): головная боль. Летрозолом: Очень частые (≥10%): носовое кровотечение, alopecia, сухость кожи. Нежелательные реакции из спонтанных сообщений (частота неизвестна): Желудочковая аритмия/желудочковая тахикардия типа «пируэт», Удлинение интервала QT по данным электрокардиографии (ЭКГ). Тяжелые нежелательные явления со стороны кожи, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз. Взаимодействие: Требуется осторожность при комбинации с ингибиторами и индукторами CYP3A4 (кетоназолом, итраконазолом или грейпфрутовым соком; рифампицином, карбамазепином или фенитоином). У пациентов, ранее получавших ингибитор протонной помпы (эзомепразол). Вступает в конкурентное взаимодействие с препаратами для приема внутрь, имеющими узкое терапевтическое окно, которые являются субстратами CYP3A4, CYP2C8 Р-гликопротеина и белка резистентности рака молочной железы, С паклитакселом. С иринотеканом. С доцетакселом, что увеличивает частоту развития доцетаксель-индуцированной нейтропении. Нельзя исключать, что лапатиниб повлияет на фармакокинетику субстратов белка резистентности рака молочной железы (например, топотекана) и OATP1B1 (например, розувастатина). Взаимодействие с пищей, принимать по меньшей мере за час до или через час после еды. Избегать применения с грейпфрутовым соком

1. Piccart M. Circumventing de novo and acquired resistance to trastuzumab: new hope for the care of ErbB2-positive breast cancer. Clin Breast Cancer. 2008; 8(Suppl 3): S100-S113. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата ТАЙВЕРБ®. Регистрационный номер: ЛСР-000782/08.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ РАСПРОСТРАНЕНИЯ В МЕСТАХ ПРОВЕДЕНИЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ВЫСТАВОК, СЕМИНАРОВ, КОНФЕРЕНЦИЙ И ИНЫХ ПОДОБНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ.

**NOVARTIS**

ООО "Новартис Фарма"  
125315, Россия, Москва, Ленинградский проспект, д. 72, корп. 3  
Тел: +7 495 660 7509; Факс: +7 495 660 7510  
119786/ТВУ/А4/11.20/1.1.

**Фармстандарт**

АО "Фармстандарт"  
141700, Россия, МО, г. Долгопрудный, Лихачевский проезд, д. 5Б  
Тел: +7 495 970 0030; Факс: +7 495 970 0032



<sup>1</sup> Республиканский  
клинический  
онкологический  
диспансер, г. Уфа

<sup>2</sup> Республиканский  
медико-генетический  
центр, г. Уфа

<sup>3</sup> Башкирский  
государственный  
медицинский  
университет, г. Уфа

<sup>4</sup> ООО «Национальный  
биосервис»,  
Санкт-Петербург

# Ландшафт мутаций генов эпидермального фактора роста у больных раком легкого в Республике Башкортостан

А.Ф. Насретдинов<sup>1,2</sup>, А.В. Султанбаев, к.м.н.<sup>1,2</sup>, К.В. Меньшиков, к.м.н.<sup>1,3</sup>,  
И.Р. Миннихметов, к.б.н.<sup>2</sup>, М.Г. Гордеев, к.м.н.<sup>4</sup>, Н.И. Султанбаева<sup>1</sup>,  
Ш.И. Мусин, к.м.н.<sup>1</sup>, А.А. Измайлов, д.м.н.<sup>1,3</sup>, Д.У. Фаттахова<sup>1</sup>

Адрес для переписки: Александр Валерьевич Султанбаев, rkodrb@yandex.ru

Для цитирования: Насретдинов А.Ф., Султанбаев А.В., Меньшиков К.В. и др. Ландшафт мутаций генов эпидермального фактора роста у больных раком легкого в Республике Башкортостан // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 33. С. 18–23.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-33-18-23

*В канцерогенезе важную роль играют генетические факторы и внешние канцерогены. Это определяет частоту мутаций в Республике Башкортостан. Соматические мутации влияют на развитие канцерогенеза и чувствительность рака легкого (РЛ) к противоопухолевым препаратам, что представляет сложную и многогранную проблему клинической онкологии. При метастатическом РЛ на фоне применения любой схемы противоопухолевой лекарственной терапии необходимо учитывать наличие драйверных мутаций. Как известно, РЛ ассоциирован с возрастом и имеет многофакторную природу развития, обусловленную генетическими и эпигенетическими изменениями, что определяет ландшафт проявления соматических мутаций.*

**Цель** исследования – определить частоту различных типов EGFR-мутаций в Республике Башкортостан.

**Материал и методы.** В работе оценивались результаты исследования EGFR-мутаций среди пациентов с метастатической или местнораспространенной неплоскоклеточной формой РЛ за период 2016–2019 гг. Материалом для исследования служили биоптаты опухоли и плазма крови, когда тканевая биопсия была невозможна. Исследование диагностического материала выполнялось с помощью ПЦР-анализа на основные мутации *ex19del*, *L858R* и редкие мутации *L861Q*, *G719X*, *ex20ins* и *S768I*. Всего протестировано 1135 образцов.

В 195 (17,2%) случаях обнаружена EGFR-мутация. При анализе различных мутаций в гене EGFR *ex19del* выявлена у 97 (49,7%) пациентов, *L858R* – у 83 (42,6%), *L861Q* – у трех (1,5%), *G719X* – у четырех (2,1%), *ex20ins* – у одного (0,5%). Мутация *S768I* определена в двух (1,03%) случаях, причем в обоих совместно с ко-мутацией *L858R*.

Еще у трех пациентов имела место комбинация мутаций *ex19del* + *T790M*, *L858R* + *G719X* и *L858R* + *L861Q*. Среди пациентов, никогда не получавших лечение, у двух (1,03%) выявлена мутация *T790M*.

**Заключение.** Из полученных результатов мутационного ландшафта EGFR-мутаций при аденокарциноме легкого следует, что возникновение соматических мутаций обусловлено территориальной особенностью населения и характером воздействия канцерогенных факторов. Согласно результатам анализа частоты выявления мутаций в гене EGFR, для жителей Республики Башкортостан свойственны территориальные особенности. Принимая во внимание высокую эффективность ингибиторов тирозинкиназы, при выявлении конкретных мутаций в гене EGFR следует назначать соответствующие таргетные препараты с учетом драйверных мутаций.

**Ключевые слова:** мутации в гене EGFR, ландшафт соматических мутаций, рак легкого, ингибиторы тирозинкиназы

## Введение

Все виды злокачественных новообразований, в том числе рак легкого (РЛ), имеют гетерогенную природу и вызываются соматическими мутациями. Однако понимание биологических процессов, порождающих эти мута-

ции, ограничено. В канцерогенезе важную роль играют генетические факторы и внешние канцерогены. Соматические мутации определяют развитие как канцерогенеза, так и чувствительности РЛ к препаратам, что представляет сложную и много-

гранную проблему клинической онкологии. С учетом наличия мутаций практикующему врачу при лечении пациентов с РЛ особое внимание необходимо уделять чувствительности опухолевой ткани к противоопухолевым препаратам. Тем не менее при ге-



нерализованных формах рака выбор схемы системной лекарственной терапии осложняется.

При метастатическом РЛ на фоне применения любой схемы противоопухолевой лекарственной терапии следует учитывать наличие драйверных мутаций, играющих основную роль в канцерогенезе и назначении лекарственных препаратов.

Несмотря на очевидную связь продолжительности жизни пациента с возникновением соматических мутаций, сведения о генетических факторах детерминации точечных мутаций и мутационном ландшафте крайне ограничены. Известно, что РЛ ассоциирован с возрастом и имеет многофакторную природу, обусловленную генетическими и эпигенетическими изменениями, что определяет ландшафт проявления соматических мутаций.

Одна из ведущих ролей в онкогенезе опухолей легкого принадлежит повреждению рецепторов тирозинкиназ. Так называемые драйверные мутации приводят к перманентной активации сигнальных путей и, как следствие, ингибированию апоптоза, неконтролируемому росту и размножению клеток. До 60% аденокарцином и 50–80% плоскоклеточного РЛ имеют известные онкогенные драйверные мутации (рис. 1) [1].

В настоящее время практическое применение имеют лишь мутации в генах EGFR, BRAF, ALK, NTRK и ROS1. Самой частой среди этих мутаций считается мутация в гене EGFR, что в совокупности с ее прогностической ценностью как маркера для таргетной терапии определяет важность изучения и диагностики всех EGFR-мутаций.

### Актуальность

Семейство рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR) относится к тирозинкиназам, представленным в группах HER и ErbB, и включает в себя четыре вида: EGFR (HER1/ErbB1), HER2 (ErbB2), HER3 (ErbB3) и HER4 (ErbB4). Представители данного семейства участвуют в регуляции клеточной пролиферации, клеточной смерти, неоангиогенезе и являются важными звеньями в процессе канцерогенеза. Активация EGFR происходит после соединения с лигандом на внеклеточном домене и запуска двух основных промежуточных сигнальных путей PIK3CA/AKT1/MTOR и RAS/RAF1/MAP2K1/MAPK1 (рис. 2) [2].

Соматические мутации в гене EGFR делают активацию сигнального пути независимой от присутствия лиганда и провоцируют клеточное деление, выживаемость и антиапоптотические сигналы. Ингибирование EGFR вызывает усиление регуляции проапоптотических молекул, что в конечном итоге способствует активации внутреннего митохондриального апоптотического сигнального пути [3].

Встречаемость мутации EGFR колеблется среди разных наций: у представителей восточной группы она может достигать 50–60%, западной группы – 10–20%. В России EGFR определяется примерно у 18,9% больных плоскоклеточным РЛ (рис. 3) [4, 5].

Среди всех типов EGFR-мутаций преобладают две самые частые и наиболее изученные: замена лейцина аргинином в 858-м кодоне 21-го экзона (L858R) и внутриврамковая делеция в 19-м экзоне (del E746\_A750 – самая частая). Встречаемость этих мутаций, по дан-

ном литературных источников, может составлять 40–50%, тогда как более редкие мутации наблюдаются не более чем в 20% случаев. В частности, по данным S. Yoon и соавт., среди исследованных 1479 пациентов с распространенным плоскоклеточным РЛ у 758 (50,8%) выявлена делеция в 19-м экзоне, 558 (37,7%) имели L858R-мутацию, 49 (3,3%) – G719X, 49 (3,3%) – L861Q, 27 (1,8%) – инсерцию в 20-м экзоне и 17 (1,1%) – S768I (рис. 4) [6]. К. Li и соавт. установили, что в азиатской и европейской популяциях те же показатели распределяются следующим образом: делеция в 19-м экзоне – 40–49 и 46–59%, L858R – 39–47 и 25–38%, G719X – 2–3 и 2,8–3,2%, L861Q – 1,3–1,9 и 3,2%, инсерция в 20-м экзоне – 2,3–4,5 и 4–8%, S768I – 1,3–1,9 и 1,6% соответственно (рис. 5) [7].

Изучению клинической значимости редких мутаций посвящен ряд научных работ. Исследователи установили, что не все подтипы EGFR-мутаций обла-



Рис. 1. Доля известных драйверных мутаций при различных типах НМРЛ [1]

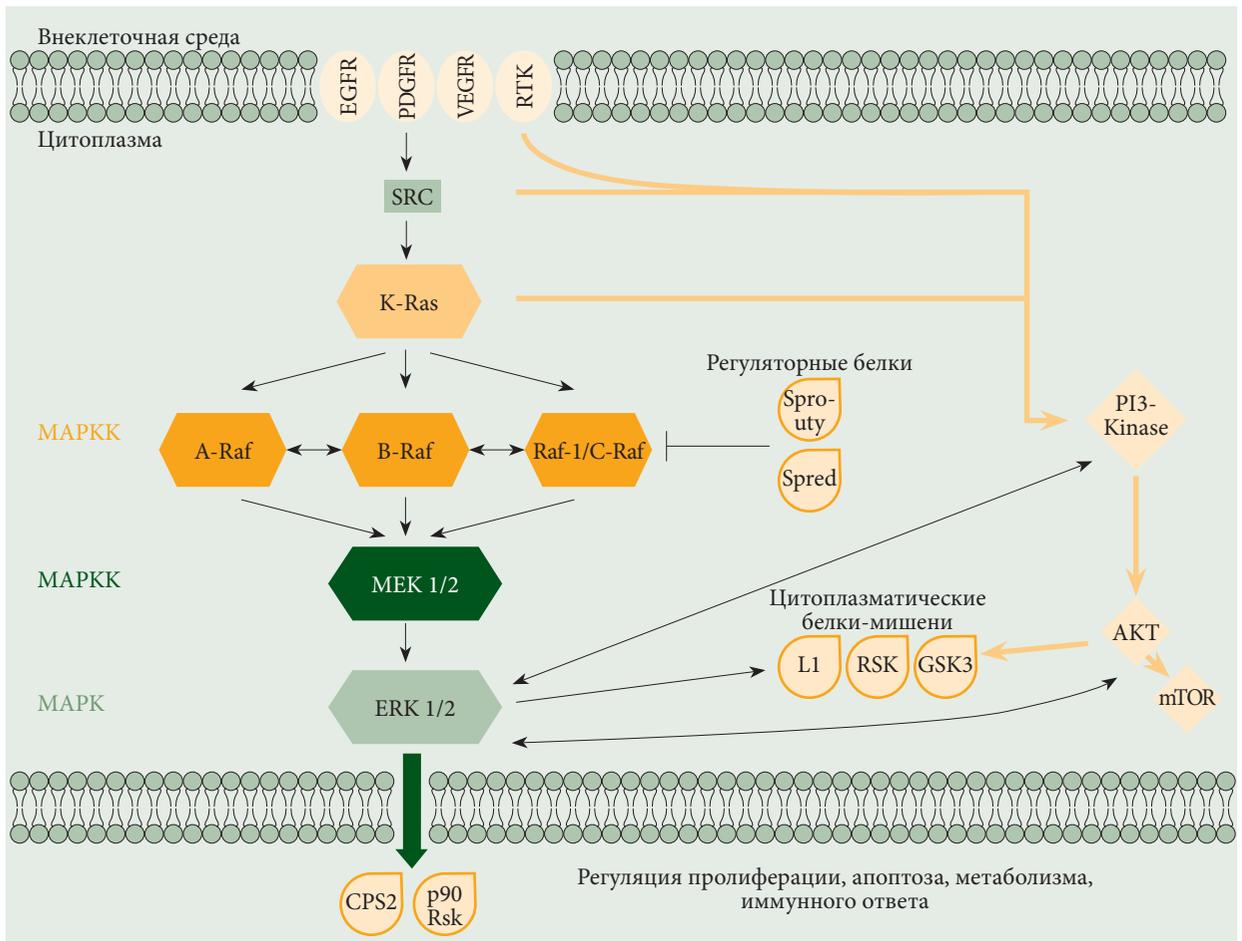


Рис. 2. Erk-клеточный сигнальный путь [2]

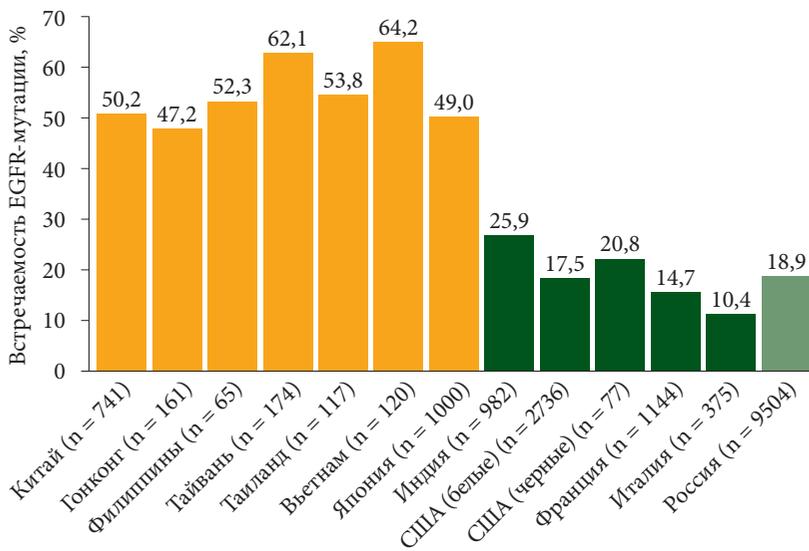


Рис. 3. Встречаемость EGFR-мутации среди представителей различных национальностей

дают одинаковой чувствительностью к ингибиторам тирозинкиназ (ИТК). Так, в исследовании К. Li и соавт. [7] анализировали чувствительность к терапии

мутации G719X. G719X – это точечная мутация, при которой происходит замена глицина в позиции 719 другим остатком: аланином, цистеином, серином.

В азиатской и кавказской (европейской) популяциях встречаемость мутации примерно 3%. Самая распространенная и наиболее исследованная мутация в группе редких мутаций. Согласно анализу проведенных исследований, частота объективных ответов опухолей с G719X более низкая: примерно 35,1% при использовании ИТК 1-го поколения (эрлотиниб/гефитиниб) [7]. L861Q также является точечной мутацией гена EGFR. В проводимых клинических исследованиях встречаемость мутации примерно 2%. Ее также принято считать чувствительной к терапии ИТК. В работе S. Watanabe и соавт. [8] L861Q в целом не отличалась по результатам терапии ИТК от G719X и составила около 40% объективных ответов среди редких EGFR-мутаций, что ниже ответов на ИТК при стандартных мутациях (62–83%) [9–11].

Встречаемость мутации ex20INS достигает 2–12% среди всех мутаций в гене EGFR [6, 7, 12]. Экзон 20 включает в себя нуклеотиды, которые транслируются



в аминокислоту в позициях 762–823, где инсерция способна вызвать активацию лиганд-независимого пути и запустить процесс канцерогенеза. Доклинические и клинические исследования показали, что мутантные опухоли ex20ins (за исключением субтипов EGFR A763\_Y764insFQEA) резистентны к ИТК 1-го и 2-го поколений [6, 7, 12].

Мутация S768I – редкая точечная мутация, которая встречается в 0,59–1,9% случаев [13]. В исследовании K. Leventakos и соавт. [13] из девяти выявленных пациентов четыре имели единичную мутацию S768I, в пяти случаях сопутствовали мутации G719X и L858R. Исследуя эту группу пациентов на чувствительность к эрлотинибу, ученые установили, что собственно мутация не показала эффективности, однако совместно с мутациями G719X и L858R был зарегистрирован противоопухолевый ответ. Тем не менее, на основании результатов метаанализа семи исследований (MERIT, SATURN, TITAN, TRUST, ATLAS, BeTa, FASTACT-2) [14] на чувствительность к эрлотинибу редких EGFR-мутаций, S768I признана относительно чувствительной к эрлотинибу. Интересны данные анализа исследований LUX-Lung 2, LUX-Lung 3 и LUX-Lung 6 [15], которые показывают, что S768I-мутированные опухоли обладают удивительно высокой чувствительностью к терапии афатинибом: частота объективных ответов достигает 100%, а медиана выживаемости без прогрессирования – 14,7 месяца.

Среди представленных данных обращает на себя внимание наличие географической корреляции мутаций гена EGFR, что может быть обусловлено как генетической предрасположенностью, так и воздействием канцерогенов, характерных для рассматриваемых территорий. Для более глубокого понимания природы развития соматических мутаций, связанных с особенностью воздействия канцерогенов, порождающих эти изменения, необходимо изучить частоту развития конкретных генетических «поломок» в рассматриваемом регионе. Владение информацией о частоте возникновения мутаций в регионе позволит планировать и подбирать эффективные схемы с использованием таргетных препаратов.

Цель нашего исследования – выяснить частоту выявления различных типов EGFR-мутаций, в том числе редких, в Республике Башкортостан.

## Материал и методы

Проведен анализ результатов исследования EGFR-мутаций среди пациентов Республики Башкортостан с метастатической или местнораспространенной неплоскоклеточной формой РЛ за период 2016–2019 гг. В регионе все пациенты с подозрением на РЛ для установления диагноза и определения тактики лечения обращаются в Республиканский клинический онкологический диспансер (г. Уфа). Материалом для исследования послужили биоптаты опухоли и плазма крови, когда тканевая биопсия была невозможна. Исследование диагностического материала выполнялось с помощью ПЦР-анализа на основные мутации ex19del, L858R и редкие мутации L861Q, G719X, ex20ins и S768I.

Всего протестировано 1135 образцов. В 195 (17,2%) случаях обнаружена EGFR-мутация, что в целом укладывается в рамки данных крупных статистических анализов. При анализе различных мутаций в гене EGFR ex19del выявлена у 97 пациентов (49,7%), L858R – у 83 (42,6%), L861Q – у трех (1,5%), G719X – у четырех (2,1%), ex20ins – у одного (0,5%) больного. Мутация S768I имела место в двух случаях (1,03%), причем в обоих совместно с мутацией L858R. Еще у трех пациентов также наблюдалась комбинация мутаций ex19del + T790M, L858R + G719X и L858R + L861Q. Среди пациентов, никогда не получавших лечение, у двух (1,03%) выявлена мутация T790M (рис. 6). Y. Liu и соавт., выполнив метаанализ 22 исследований, обнаружили, что прогноз пациентов (по выживаемости без прогрессирования (относительный риск (ОР) 2,23;  $p < 0,001$ ) и общей выживаемости (ОР 1,55;  $p = 0,003$ )) хуже при наличии *de novo* T790M-мутации [16].

В исследовании AURA участвовали пять пациентов с мутацией T790M *de novo* (у четырех пациентов совместно с L858R и у одного изолированно). У всех пациентов был достигнут частичный ответ при использовании осимертиниба. На момент публикации ответ сохранялся у четырех пациентов. У пятого он сохранялся более года [17].

Всем пациентам с распространенными формами РЛ при наличии EGFR-мутации назначались ИТК.

Среди 15 пациентов с редкими мутациями лишь четверо получали терапию ИТК 1-го и 2-го поколений по поводу метастатической аденокарциномы (таблица).

## EGFR-мутации

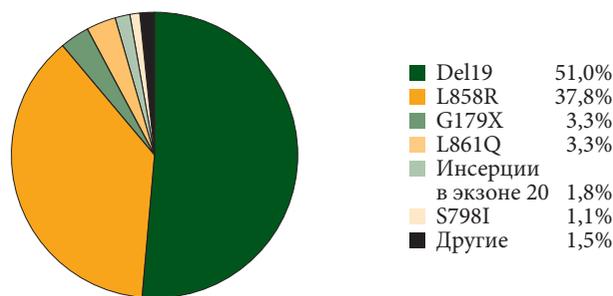
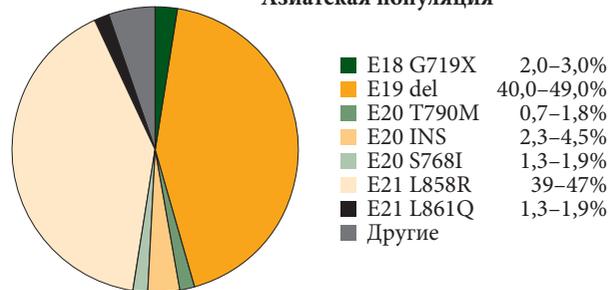


Рис. 4. Доля редких мутаций в структуре всех EGFR-мутаций [6]

Пациенту с L861Q назначали gefitinib в качестве первой линии терапии, длительность терапии по состоянию на май 2020 г. составила 24 месяца, наилучший зарегистрированный ответ – стабилизация заболевания, пациент продолжает терапию. Случай лечения EGFR-мутированной опухоли с комбинацией L858R + S768I включает лечение двумя ИТК – gefitinibом и афатинибом. Gefitinib не показал эффективности: на первом контроле через три месяца терапии зарегистрировано прогрессирование заболевания. Однако терапия афатинибом не только продемонстрировала неплохие показатели выживаемости без прогрессирования – 14 месяцев терапии, но и сопровождалась частичным ответом. Спустя 14 месяцев терапии афатинибом пациент скончался из-за прогрессирования метастазов в головном мозге.

## Азиатская популяция



## Европейская популяция

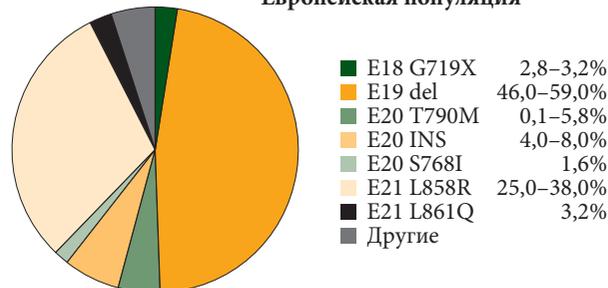


Рис. 5. Доля редких мутаций в структуре всех EGFR-мутаций [7]

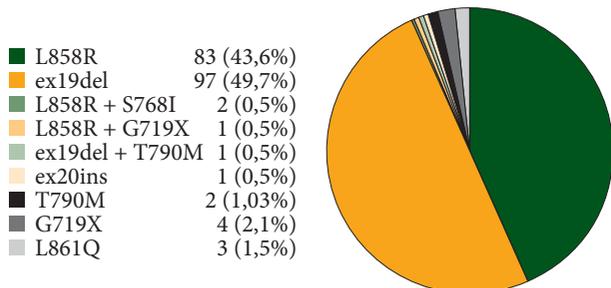


Рис. 6. Частота встречаемости разных мутаций среди пациентов с аденокарциномой в Республике Башкортостан

### Эффективность терапии ИТК у пациентов с редкими мутациями

Мутации	ИТК	ВБП, мес.	Наилучший ответ
L861Q	Гефитиниб	24, терапия продолжается	Стабилизация
L858R + S768I	Гефитиниб/афатиниб	3/13	Прогрессирование/частичный ответ
L858R + L861Q	Гефитиниб	16	Частичный ответ
L858R + L861Q	Гефитиниб	8, терапия продолжается	Стабилизация

Комбинация L858R + L861Q определена у двух пациентов, получавших терапию ИТК. В первом случае отмечался частичный ответ на терапию гефитинибом в течение 16 месяцев до прогрессирования заболевания, во втором – стабилизация в течение восьми месяцев терапии гефитинибом, пациент продолжает терапию. Среди 15 пациентов с редкими мутациями 11 больных в связи с про-

ведением стандартной химиотерапии и тяжестью состояния лечение ИТК EGFR не получали.

Важно отметить, что осимертиниб также эффективен у пациентов с редкими мутациями. Так, в исследовании KCSG-LU15-09 выявлены следующие типы мутаций: G719A/C/D/S/X (19 (52,8%)), L861Q (9 (25%)), S768I (8 (22%)) и другие (4 (11%)). Частота объективного ответа составила 77,8% у пациентов с мутацией L861Q, 52,6% – у пациентов с мутациями G719A/C/D/S/X и 37,5% – у пациентов с мутацией S768I [18].

Все пациенты, которые получали лечение ИТК 1-го и 2-го поколений и у которых на фоне этого лечения отмечалось прогрессирование заболевания, проходили тестирование на T790M. Материалом в данном случае всегда служила плазма крови. За 2016–2019 гг. протестировано 47 пациентов, у девяти из них выявлена мутация T790M, что послужило показанием для назначения ИТК 3-го поколения (осимертиниба). Для сравнения: в других исследованиях частота T790M-позитивных пациентов после прогрессирования заболевания на ИТК 1-го и 2-го поколений оказалась намного выше (30–60%) [19, 20]. Скорее всего такая разница обусловлена сравнительно низкой чувствительностью жидкостной биопсии, а также малым количеством выборки.

Из полученных результатов мутационного ландшафта EGFR-мутаций при аденокарциноме легкого следует, что возникновение соматических драй-

верных мутаций обусловлено территориальной особенностью населения и характером воздействия канцерогенных факторов. В настоящее время EGFR-тестирование не рассматривается в качестве дополнительной опции. Его проведение позволяет выбрать наиболее эффективную схему терапии. Разнообразие вариантов EGFR-мутаций требует тщательного анализа и дополнительных исследований. Владение необходимой информацией (в частности, о резистентности ex20ins-мутированных опухолей к терапии ИТК, неожиданно высокой чувствительности S768I-мутации (в сочетании с мутацией L858R) к афатинибу) способно существенно повлиять на стратегию лечения и прогноз. Такая информация должна быть отражена в клинических рекомендациях.

### Заключение

EGFR-исследование должно войти в рутинные методы исследования пациентов с аденокарциномой легкого во всех учреждениях, в которых осуществляется соответствующее лечение. Результаты анализа частоты выявления мутаций в гене EGFR среди жителей Республики Башкортостан продемонстрировали характерные территориальные особенности проявления генетических нарушений. Учитывая высокую эффективность терапии препаратами анти-EGFR, при выявлении мутаций следует назначать соответствующие ИТК. ☺

### Литература

- Chan B.A., Hughes B.G.M. Targeted therapy for non-small cell lung cancer: current standards and the promise of the future // *Transl. Lung Cancer Res.* 2015. Vol. 4. № 1. P. 36–54.
- Burotto M., Chiou V.L., Lee J.-M., Kohn E.C. The MAPK pathway across different malignancies: a new perspective // *Cancer.* 2014. Vol. 120. № 22. P. 3446–3456.
- Antonicelli A., Cafarotti S., Indini A. et al. EGFR-targeted therapy for non-small cell lung cancer: focus on EGFR oncogenic mutation // *Int. J. Med. Sci.* 2013. Vol. 10. № 3. P. 320–330.
- Mitsudomi T. Molecular epidemiology of lung cancer and geographic variations with special reference to EGFR mutations // *Transl. Lung Cancer Res.* 2014. Vol. 3. № 4. P. 205–211.
- Imyanitov E.N., Demidova I.A., Gordiev M.G. et al. Distribution of EGFR mutations in 10,607 russian patients with lung cancer // *Mol. Diagn. Ther.* 2016. Vol. 20. № 4. P. 401–406.
- Byeon S., Kim Y., Lim S.W. et al. Clinical outcomes of EGFR exon 20 insertion mutations in advanced non-small cell lung cancer in Korea // *Cancer Res. Treat.* 2019. Vol. 51. № 2. P. 623–631.
- Li K., Yang M., Liang N., Li S. Determining EGFR-TKI sensitivity of G719X and other uncommon EGFR mutations in non-small cell lung cancer: perplexity and solution (review) // *Oncol. Rep.* 2017. Vol. 37. № 3. P. 1347–1358.
- Watanabe S., Minegishi Y., Yoshizawa H. et al. Effectiveness of gefitinib against non-small-cell lung cancer with the uncommon EGFR mutations G719X and L861Q // *J. Thorac. Oncol.* 2014. Vol. 9. № 2. P. 189–194.
- Rosell R., Carcereny E., Gervais R. et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial // *Lancet Oncol.* 2012. Vol. 13. № 3. P. 239–246.



10. Zhou C., Wu Y.L., Chen G. et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study // *Lancet Oncol.* 2011. Vol. 12. № 8. P. 735–742.
11. Mitsudomi T., Yatabe Y. Epidermal growth factor receptor in relation to tumor development: EGFR gene and cancer // *FEBS J.* 2010. Vol. 277. № 2. P. 301–308.
12. Fang W., Huang Y., Hong S. et al. EGFR exon 20 insertion mutations and response to osimertinib in non-small-cell lung cancer // *BMC Cancer.* 2019. Vol. 19. № 1. P. 595.
13. Leventakos K., Kipp B.R., Rumilla K.M. et al. S768I mutation in EGFR in patients with lung cancer // *J. Thorac. Oncol.* 2016. Vol. 11. № 10. P. 1798–1801.
14. Klughammer B., Brugger W., Cappuzzo F. et al. Examining treatment outcomes with erlotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer whose tumors harbor uncommon epidermal growth factor receptors mutations // *J. Thorac. Oncol.* 2016. Vol. 11. P. 545–555.
15. Yang J.C., Sequist L.V., Geater S.L. et al. Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon EGFR mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6 // *Lancet Oncol.* 2015. Vol. 16. № 7. P. 830–838.
16. Liu Y., Sun L., Xiong Z.-C. et al. Meta-analysis of the impact of de novo and acquired EGFR T790M mutations on the prognosis of patients with non-small cell lung cancer receiving EGFR-TKIs // *Onco Targets Ther.* 2017. Vol. 10. P. 2267–2279.
17. Ramalingam S.S., Yang J.C.-H., Lee C.K. et al. Osimertinib as first-line treatment of EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* 2018. Vol. 36. № 9. P. 841–849.
18. Ahn M.J., Cho J.H., Sun J.M. et al. An open-label, multicenter, phase II single arm trial of osimertinib in non-small cell lung cancer patients with uncommon EGFR mutation (KCSG-LU15-09) // *J. Clin. Oncol.* 2018. Vol. 36. Abstr. 9050.
19. Yu H.A., Arcila M.E., Rekhtman N. et al. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers // *Clin. Cancer Res.* 2013. Vol. 19. № 8. P. 2240–2247.
20. Seto T., Nogami N., Yamamoto N. et al. Real-world EGFR T790M testing in advanced non-small-cell lung cancer: a prospective observational study in Japan // *Oncol. Ther.* 2018. Vol. 6. № 2. P. 203–215.

### Landscape of Epidermal Growth Factor Gene Mutations in Patients with Lung Cancer in the Republic of Bashkortostan

A.F. Nasretudin<sup>1,2</sup>, A.V. Sultanbayev, PhD<sup>1,2</sup>, K.V. Menshikov, PhD<sup>1,3</sup>, I.R. Minniakhmetov, PhD<sup>2</sup>, M.G. Gordeyev, PhD<sup>4</sup>, N.I. Sultanbayeva<sup>1</sup>, Sh.I. Musin, PhD<sup>1</sup>, A.A. Izmaylov, PhD<sup>1,3</sup>, D.U. Fattakhova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Republican Clinical Oncological Dispensary, Ufa

<sup>2</sup> Republican Medical and Genetic Center, Ufa

<sup>3</sup> Bashkir State Medical University, Ufa

<sup>4</sup> National Bioservice, LLC, St. Petersburg

Contact person: Aleksandr V. Sultanbayev, rkodrb@yandex.ru

*Genetic factors and external carcinogens play an important role in carcinogenesis. This determines the frequency of mutations in the region under consideration. Somatic mutations affect the development of carcinogenesis and sensitivity of lung cancer (LC) to antitumor drugs, which is a complex and multifaceted problem of clinical oncology. In metastatic LC, the presence of driver mutations should be considered against the background of any antitumor drug therapy regimen. It is known that LC is associated with age and has the multifactorial nature of development due to genetic and epigenetic changes, which determines the landscape of somatic mutations.*

**The aim** of the study was to determine the frequency of various types of EGFR mutations in the Republic of Bashkortostan.

**Material and methods.** We evaluated the results of the study of EGFR mutations in patients with metastatic or locally advanced non-squamous cell lung cancer for the period 2016–2019. The material for the study was tumor biopsies and blood plasma, when tissue biopsy was not possible. The study of diagnostic material was performed using PCR analysis for the main mutations ex19del, L858R and rare mutations L861Q, G719X, ex20ins and S768I. Totally 1,135 samples were tested. Of these, an EGFR mutation was detected in 195 (17.2%) cases. When analyzing various mutations in the EGFR gene, ex19del was detected in 97 (49.7%) patients, L858R – in 83 (42.6%), L861Q – in 3 (1.5%), G719X – in 4 (2.1%), and ex20ins – in 1 (0.5%). The s768i mutation was detected in 2 (1.03%) cases, and in both cases – together with the L858R co-mutation. A combination of ex19del + T790M, L858R + G719X, and L858R + L861Q mutations was also found in 3 other patients. Among patients who have never received treatment, 2 (1.03%) were found to have the T790M mutation.

**Conclusion.** From the obtained results of the mutational landscape of EGFR mutations in lung adenocarcinoma it can be done the conclusion that the occurrence of somatic mutations is due to the territorial feature of the population and the peculiarity of the impact of carcinogenic factors. According to the results of the analysis of detection of mutations frequency in the EGFR gene, residents of the Republic of Bashkortostan are characterized by territorial features. Taking in account the high effectiveness of tyrosine kinase inhibitors, when identifying specific mutations in the EGFR gene, appropriate targeted drugs should be prescribed, taking into account driver mutations.

**Key words:** EGFR gene mutations, somatic mutation landscape, lung cancer, tyrosine kinase inhibitors



## Успешное применение комбинации иммунотерапии пембролизумабом и химиотерапии препаратом платины и пеметрекседом в качестве первой линии у пациента с метастатическим неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого

С.С. Сидорова, Д.Ю. Юкальчук, Д.М. Пономаренко, Д.А. Богомолов, И.Д. Климова, Е.В. Середкин

Адрес для переписки: Светлана Сергеевна Сидорова, s\_koninina@mail.ru

Для цитирования: Сидорова С.С., Юкальчук Д.Ю., Пономаренко Д.М. и др. Успешное применение комбинации иммунотерапии пембролизумабом и химиотерапии препаратом платины и пеметрекседом в качестве первой линии у пациента с метастатическим неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 33. С. 24–28.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-33-24-28

*В статье представлен случай успешного применения комбинации пембролизумаба с пеметрекседом и цисплатином в первой линии терапии у пациента с метастатическим неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого.*

**Ключевые слова:** пембролизумаб, немелкоклеточный рак легкого, PD-1, PD-L1

### Введение

По заболеваемости рак легкого занимает первое место среди других злокачественных опухолей у мужчин в России, а по смертности – первое место среди мужчин и женщин как в России, так и в мире. В 2019 г. выявлено 49 145 случаев рака легкого, в Сибирском федеральном округе – 7020, Иркутской области – 991 новый случай. В большинстве случаев заболевание диагностировано на III–IV стадии. В Иркутской области у 50,4% пациентов рак легкого обнаружен на IV стадии. Практически половина таких больных умирает в течение первого года [1, 2].

До 80% пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) не имеют драйверных мутаций. До недавнего времени основным методом лечения именно этой группы пациентов оставалась химиотерапия. Но частота объективного ответа на нее в первой линии не превышает 30%, а медиана общей выживаемости (ОВ), по разным данным, не превышает одного года. Кроме того,

химиотерапия сопровождается развитием множества побочных эффектов, что в ряде случаев приводит к нарушению сроков лечения или досрочному завершению терапии и, как следствие, ухудшению прогноза заболевания [3, 4].

Появление в клинической практике ингибиторов контрольных точек иммунитета стало настоящим прорывом в лечении больных метастатическим НМРЛ. В основе механизма действия этих препаратов лежит блокирование взаимодействия рецептора программируемой клеточной гибели PD-1 на мембране активированных Т-лимфоцитов и лигандов программируемой клеточной гибели PD-L1/PD-L2 на опухолевых клетках. Высокая экспрессия PD-L1/PD-L2 используется опухолью для блокирования иммунного ответа [5]. Монотерапия пембролизумабом в случае высокой экспрессии PD-L1 (не менее 50%) сегодня является традиционной опцией выбора и позволяет достигать 23% трехлетней безрецидивной выжи-

ваемости и 32% пятилетней ОВ у больных метастатическим НМРЛ [6]. Тем не менее высокая экспрессия PD-L1 ограничивает контингент больных, которым показана монотерапия пембролизумабом. Решением проблемы селективности моноиммунотерапии стало использование комбинированных режимов химиоиммунотерапии. Эффективность одной из таких комбинаций оценивали в многоцентровом двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании фазы III KEYNOTE-189. Преимущество от включения пембролизумаба в схему лечения отмечалось во всех подгруппах пациентов независимо от возраста, пола, статуса по шкале ECOG, курения, наличия метастазов в головном мозге, используемого производного платины, а также экспрессии PD-L1 [7].

### Клинический случай

Пациент А., 60 лет, инженер, профессиональные вредности отсутствуют. Курение в течение 40 лет



Рис. 1. В корне правого легкого образование неправильной формы

по одной пачке сигарет в день. В феврале 2019 г. появились непродуктивный кашель, одышка при физической нагрузке, постепенное снижение массы тела. За медицинской помощью обратился в августе 2019 г. после обнаружения прожилок крови в мокроте. В лечебно-профилактическом учреждении по месту жительства выявлена опухоль легкого. Пациента направили в Иркутский областной онкологический диспансер (ИООД). На момент обращения больной отмечал общую слабость, утомляемость, потливость, непродуктивный кашель в течение дня, одышку при подъеме на второй этаж. Состояние по шкале ECOG – 1 балл, по шкале Карновского – 90%. В ИООД проведено комплексное обследование.

Данные мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ): в корне правого легкого образование неправильной формы (рис. 1) до 58 мм в диаметре с неровными бугристыми нечеткими контурами, солидной структуры, интенсивно и неоднородно накапливающее контраст. Полностью обтурирован среднедолевой бронх, деформирован и сдавлен просвет дистального отдела главного бронха. Сдавлена дистальная часть ствола правой легочной артерии в толще образования.

В S6 еще два образования, аналогичные по структуре и накоплению контраста, размерами 31 и 13 мм (рис. 2). Увеличен передний паратрахеальный лимфоузел до 20 мм (рис. 3). В проекции левого надпочечника забрюшинно определяется образование в виде эллипсоида с неровными, нечеткими контурами с неоднородной, мягкотканной структурой размерами 124 × 93 × 160 мм.

По данным эндоскопического исследования, промежуточный бронх правого легкого стенозирован инфильтрирующей опухолью, распространяющейся на устье верхнедолевого бронха и правый главный бронх с верхней границей на расстоянии менее 1 см от карины бифуркации трахеи. Выполнена биопсия опухоли в промежуточном бронхе правого легкого. При микроскопическом исследовании – фрагменты слизистой бронхиального типа с инфильтративным ростом немелкоклеточной карциномы. Активирующих мутаций EGFR, ALK, ROS1 в опухоли не обнаружено.

По результатам иммуногистохимического исследования с использованием антител PD-L1 клон DAKO 22C3, было выявлено до 30% окрашенных опухолевых клеток.

На основании данных обследования установлен диагноз: рак правого легкого, T3N2M1b, ста-

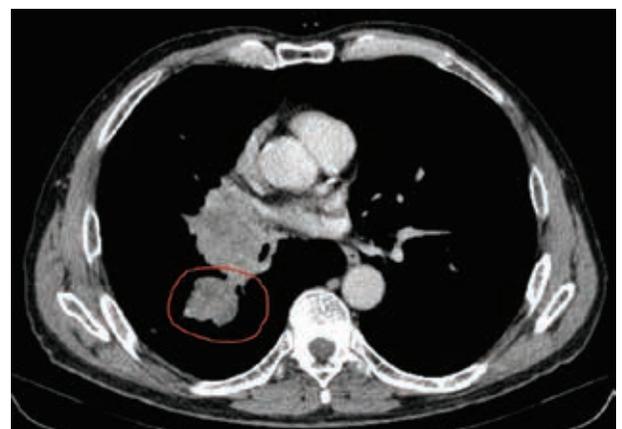
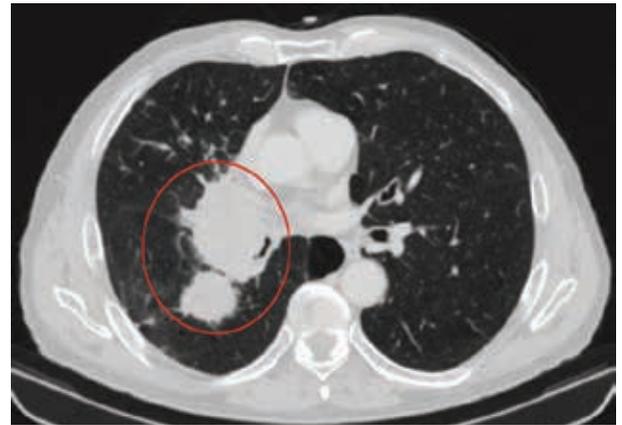


Рис. 2. В S6 еще два образования, аналогичные по структуре и накоплению контраста, 31 и 13 мм



Рис. 3. Передний паратрахеальный лимфоузел увеличен до 20 мм

дия IV. Метастатическое поражение левого надпочечника. На консилиуме ИООД было принято решение о назначении больному пембролизумаба в комбинации с цисплатином и пеметрекседом, в соответствии с клиническими рекомендациями Ассоциации онкологов России, с оценкой эффекта после четырех циклов.

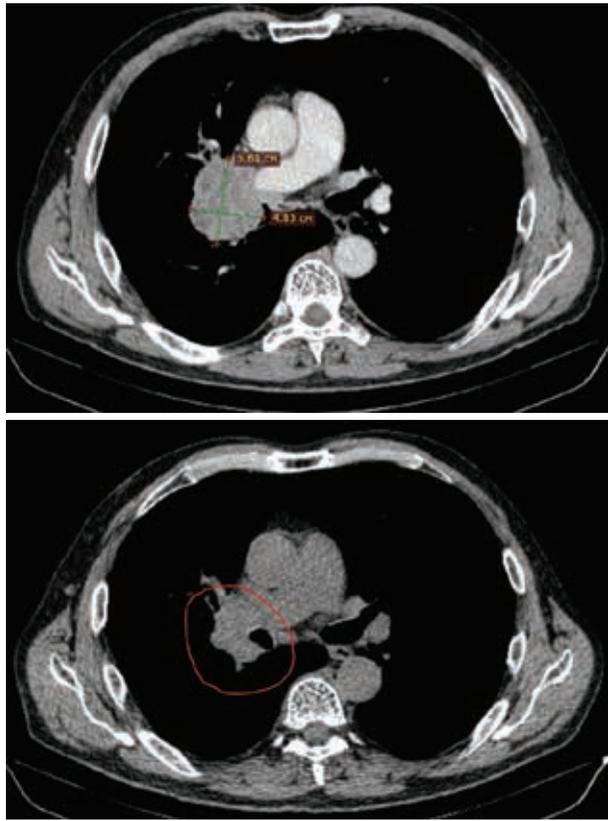


Рис. 4. Регресс метастатического образования в S6 правого легкого

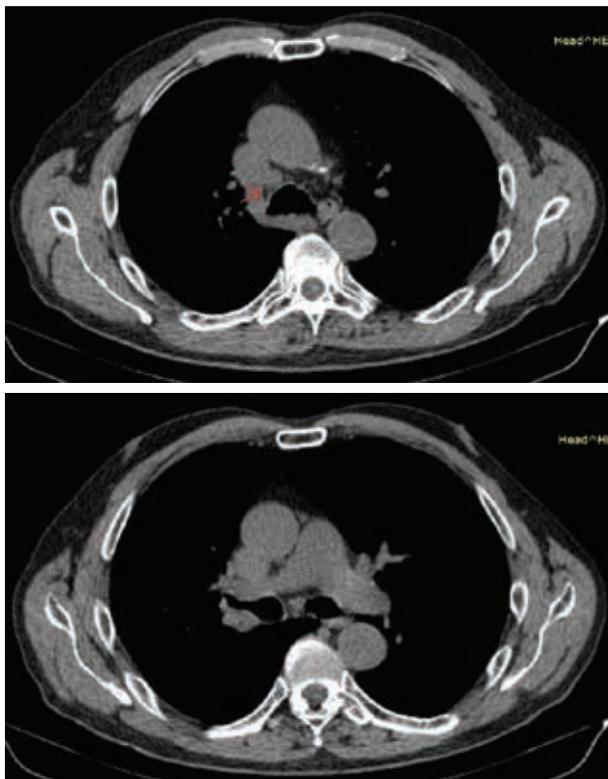


Рис. 5. Стойкий частичный ответ

Больной перенес лечение удовлетворительно. Нежелательных явлений 3–4-й степени по СТС АЕ не зафиксировано. Клинически достигнута положительная динамика, полностью купирована одышка, прекратился кашель. По данным контрольной МСКТ после четырех циклов терапии, достигнут частичный ответ опухоли с уменьшением размеров до 42%. Кроме того, отмечались уменьшение размеров опухоли в корне правого легкого, регресс метастатического образования в S6 правого легкого (рис. 4), уменьшение размеров метастаза нижнего правого паратрахеального лимфоузла до 10 мм (-7 мм). Средняя доля правого легкого расправилась. Размеры опухоли левого надпочечника уменьшились до 85 мм в наибольшем измерении. В настоящее время продолжается терапия по схеме: пембролизумаб 200 мг в первый день, пеметрексед 500 мг/м<sup>2</sup> в первый день, цикл – 21 день. Выполнено 18 введений. Клинически и рентгенологически достигнут стойкий частичный ответ (рис. 5).

Контрольная МСКТ (август 2020 г., спустя год от начала лечения) показала положительную динамику. Уменьшились размеры опухоли в корне правого легкого, а также размеры опухоли левого надпочечника – до 61 мм в наибольшем измерении (-24 мм).

Состояние пациента по ECOG – 0 баллов. Нежелательных явлений не зарегистрировано.

Таким образом, у пожилого больного на фоне длительного приема пембролизумаба в комбинации с химиотерапией наблюдалось прогрессивное уменьшение размеров опухолевых образований. Терапия не прерывалась в связи с нежелательными явлениями, и лечение протекает на фоне сохранения высокого уровня качества жизни пациента.

### Обсуждение

Длительное время стандартом лекарственной терапии первой линии больных метастатическим НМРЛ, кроме случаев с наличием активирующих мутаций (EGFR,

ALK, ROS1), считались платино-содержащие режимы, характеризующиеся низкой эффективностью: медиана ОБ – в пределах 8–13 месяцев, медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) – 4–7 месяцев [8, 9].

Иммунотерапия представляет собой принципиально новый подход к лечению больных раком легкого, позволяющий значительно увеличить показатели выживаемости при диссеминированном НМРЛ. Регистрация пембролизумаба в качестве стандарта лечения позволила расширить возможности терапии пациентов с распространенным НМРЛ [10–13].

Первым исследованием, в котором была продемонстрирована эффективность пембролизумаба в монотерапии у больных НМРЛ, стало исследование фазы I KEYNOTE-001 [14] с участием более тысячи больных метастатической меланомой и НМРЛ. Это исследование до сегодняшнего дня остается самым большим исследованием фазы I в истории онкологии. Результаты исследования продемонстрировали очевидное предиктивное значение PD-L1, уровень экспрессии которого на мембране опухолевых клеток положительно коррелировал с вероятностью ответа на иммунотерапию как в первой, так и в последующих линиях. Однако результаты, полученные в исследовании фазы I, требовали подтверждения. В исследовании фазы III KEYNOTE-024, в котором участвовали 305 пациентов, пембролизумаб продемонстрировал значительное преимущество перед стандартной химиотерапией у пациентов с ранее не леченным метастатическим НМРЛ с высоким уровнем экспрессии PD-L1 ( $\geq 50\%$ ). В настоящее время доступны данные за пятилетний период наблюдения [15]. Согласно обновленным результатам, пятилетняя ОБ в группе пембролизумаба составила 31,9%, статистически значимо превысив выживаемость в контрольной группе. Трехлетняя ВБП достигла 22,8 и 4,1% соответственно. При этом 39 из 154 пациентов группы пембролизумаба завершили двухлетний курс тера-



пии, предусмотренный дизайном исследования, а 31 пациент жив в течение трех лет после окончания терапии без последующего лечения. Регистрация в 2019 г. еще одного монотерапевтического режима пембролизумаба при положительной экспрессии PD-L1 (не менее 1%) расширила возможности иммунотерапии, в частности, у больных, которым противопоказана химиотерапия [16]. Необходимо отметить, что при низкой экспрессии PD-L1 1–49% монотерапия не обеспечивает такого выраженного эффекта, как в комбинации с химиотерапией, и может использоваться только как исключительная опция. В нашем клиническом случае выбор в пользу комбинированной химиоиммунотерапии у больного с низкой положительной экспрессией PD-L1 был обусловлен распространенностью заболевания и соматическим состоянием пациента, тяжесть которого объяснялась основным заболеванием, а не сопутствующей патологией.

Вместе с тем не всем больным пембролизумаб показан в монорежиме, поскольку высокая экспрессия PD-L1 наблюдается не более чем у 25% пациентов. Для большинства больных метастатическим НМРЛ доступна опция комбинированной химиоиммунотерапии. В частности, эффективность комбинированного режима (пембролизумаб или плацебо в комбинации с пеметрекседом и препаратами платины в первой линии терапии неплоскоклеточного НМРЛ) оценивали в многоцентровом двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании фазы III KEYNOTE-189 [7, 17].

В исследование было включено 616 пациентов независимо от уровня экспрессии PD-L1. Больные получали четыре цикла пембролизумаба в фиксированной дозе 200 мг либо плацебо в комбинации с препаратом платины (цисплатином или карбоплатином) и пеметрекседом каждые три недели с последующей терапией пембролизумабом либо плацебо (в течение двух лет либо до прогрессирования/развития неприем-

лемой токсичности). При прогрессировании разрешался кроссовер, и пациенты контрольной группы переходили на монотерапию пембролизумабом во второй линии. При медиане времени наблюдения 23,1 месяца медиана ОВ в группе пембролизумаба и химиотерапии не была достигнута. В группе химиотерапии медиана ОВ составила 22 месяца, а двухлетняя ОВ независимо от уровня экспрессии PD-L1 – 45,5% [18].

В данном клиническом наблюдении больной без признаков прогрессирования получает соответствующее лечение уже в течение года, и этот опыт подтверждает эффективность терапии, полученную в исследовании: одногодичная ВВП независимо от PD-L1 – 20,5%. В то же время в контрольной группе прогрессирование в течение года отмечалось у 98,5% больных. Важно также, что выбор комбинированной химиоиммунотерапии в первой линии обоснован результатами анализа ВВП2 – показателя, характеризующего время до повторного прогрессирования заболевания при последовательном назначении двух линий терапии. Результаты ВВП2, продемонстрированные в исследовании KEYNOTE-189, крайне актуальны и, на наш взгляд, показательны для данного больного, поскольку позитивный уровень экспрессии PD-L1 позволил бы назначить пембролизумаб во второй линии терапии, ограничившись в первой линии стандартной схемой на основе платиносодержащих агентов. Подобный сценарий был предусмотрен в KEYNOTE-189 в силу возможности кроссовера, частота которого (с учетом больных, получавших иммунотерапию во второй линии вне исследования) составила 53,9%.

Двухлетняя ВВП2 в группе пембролизумаба достигла 38,4% и в два с половиной раза превысила аналогичный показатель в контрольной группе (не более 14%). Подобные статистически значимые отличия (относительный риск (ОР) 0,49; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,4–0,59), безусловно, свидетельствуют в пользу выбора наи-

более эффективной схемы терапии в первой линии.

Несмотря на достаточно высокую частоту нежелательных явлений 3–4-й степени как в исследуемой, так и в контрольной группе (71,9 и 66,8% соответственно), в данном клиническом наблюдении не зарегистрировано нежелательных явлений, равно как и эпизодов прерывания терапии.

Результаты исследований иммунотерапии больных метастатическим НМРЛ свидетельствуют о значительном увеличении продолжительности жизни пациентов, ранее считавшихся инкурабельными. В связи с этим принципиальное значение приобретает вопрос сохранения качества жизни на фоне лечения. Согласно данным опросников качества жизни больных в KEYNOTE-189, медиана времени до ухудшения таких симптомов заболевания, как кашель, боль в груди или одышка, не была достигнута (95% ДИ 10,2 месяца – НД) в группе пембролизумаба и составила семь месяцев в группе плацебо (ОР 0,81; 95% ДИ 0,60–1,09;  $p = 0,16$ ), хотя эти отличия не были статистически значимы [16]. В данном клиническом наблюдении у больного с первоначальным соматическим статусом 1 по шкале ECOG отмечалось улучшение общего состояния до ECOG 0.

## Заключение

С началом эры иммунотерапии в современной онкологии расширились возможности лечения пациентов с НМРЛ. Иммунотерапия пембролизумабом обеспечивает адекватный выбор режима терапии в зависимости от уровня экспрессии PD-L1 либо в пользу монотерапии, либо в пользу комбинации с химиотерапевтическими агентами. Результаты клинических исследований и собственный опыт позволяют рекомендовать наиболее эффективные терапевтические режимы в первой линии больным метастатическим раком легкого, что обеспечивает не только длительный терапевтический эффект, но и высокое качество их жизни. ☺



## Литература

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020.
2. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019.
3. Reck M., Rodriguez-Abreu D., Robinson A.G. et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer // *N. Engl. J. Med.* 2016. Vol. 375. № 19. P. 1823–1833.
4. Herbst R.S., Gandara D.R., Hirsch F.R. et al. Lung master protocol (Lung-MAP) – a biomarker-driven protocol for accelerating development of therapies for squamous cell lung cancer: SWOG S1400 // *Clin. Cancer Res.* 2015. Vol. 21. № 7. P. 1514–1524.
5. Саранцева К.А., Лактионова Л.В., Реутова Е.В. и др. Иммунология: формирование иммунного ответа как ведущего фактора противоопухолевой защиты // Злокачественные опухоли. 2016. № 2. С. 5–13.
6. Brahmer J.R., Rodriguez-Abreu D., Robinson A.G. et al. KEYNOTE-024 5-year OS update: first-line (1L) pembrolizumab (pembro) vs platinum-based chemotherapy (chemo) in patients (pts) with metastatic NSCLC and PD-L1 tumour proportion score (TPS)  $\geq 50\%$  // *Ann. Oncol.* 2020. Vol. 31. Suppl. 4. P. S1142–S1215.
7. Gandhi L., Rodriguez-Abreu D., Gadgeel S. et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer // *N. Engl. J. Med.* 2018. Vol. 378. № 22. P. 2078–2092.
8. Родионов Е.О., Миллер С.В., Тузиков С.А. и др. Иммунотерапия рецидивного немелкоклеточного рака легкого в первой линии // Медицинский совет. 2019. № 19. С. 132–136.
9. Schiller J.H., Harrington D., Belani C.P. et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer // *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol. 346. № 2. P. 92–98.
10. Garon E.B., Rizvi N.A., Hui R. et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer // *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 372. № 21. P. 2018–2028.
11. Herbst R.S., Baas P., Kim D.W. et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial // *Lancet.* 2016. Vol. 387. № 10027. P. 1540–1550.
12. Болотина Л.В., Каприн А.Д. Иммуноонкология: новые горизонты лекарственной терапии солидных опухолей // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2017. Т. 6. № 5. С. 74–80.
13. Chatterjee M., Turner D.C., Felip E. et al. Systematic evaluation of pembrolizumab dosing in patients with advanced non-small-cell lung cancer // *Ann. Oncol.* 2016. Vol. 27. № 7. P. 1291–1298.
14. Leigh N.B., Hellmann M.D., Hui R. et al. Pembrolizumab in patients with advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-001): 3-year results from an open-label, phase 1 study // *Lancet Resp. Med.* 2019. Vol. 7. № 4. P. 347–357.
15. Reck M., Rodriguez-Abreu D., Robinson A. et al. Updated analysis of KEYNOTE-024: pembrolizumab versus platinum-based chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score of 50% or greater // *J. Clin. Oncol.* 2019. Vol. 37. № 7. P. 537–546.
16. Mok T.S.K., Kudaba I., Kowalski D.M. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial // *Lancet.* 2019. Vol. 393. № 10183. P. 1819–1830.
17. Garassino M.C., Gadgeel S., Esteban E. et al. Patient-reported outcomes following pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum in patients with previously untreated, metastatic, non-squamous non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-189): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial // *Lancet Oncol.* 2020. Vol. 21. № 3. P. 387–397.
18. Gadgeel S., Rodriguez-Abreu D., Speranz G. et al. Updated analysis from KEYNOTE-189: pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum for previously untreated metastatic nonsquamous non-small-cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* 2020. Vol. 38. № 14. P. 1505–1517.

### Successful Use of the Combination of Immunotherapy with Pembrolizumab and Chemotherapy with Platinum and Pemetrexed as the First Line in a Patient with Metastatic Non-Squamous Cell Non-Small Cell Lung Cancer

S.S. Sidorova, D.Yu. Yukalchuk, D.M. Ponomarenko, D.A. Bogomolov, I.D. Klimova, Ye.V. Seredkin

*Irkutsk Regional Oncological Dispensary*

Contact person: Svetlana S. Sidorova, s\_koninina@mail.ru

*The article presents the case of successful use of the combination of pembrolizumab with pemetrexed and cisplatin in first-line therapy in a patient with metastatic non-squamous cell non-small cell lung cancer.*

**Key words:** pembrolizumab, non-small cell lung cancer, PD-1, PD-L1

# КИТРУДА®

## меняет представления о выживаемости

### Показания к применению препарата Китруда®<sup>1</sup>



\* Препарат Китруда® имеет показания к применению при немелкоклеточном и мелкоклеточном раке легкого  
1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Китруда®

**Минимальная ключевая информация по безопасности лекарственного препарата Китруда® в соответствии с одобренной в РФ Инструкцией № ЛП-003972-100820**

**Торговое название:** Китруда®. **МНН** – пембролизумаб. **Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий (100 мг). **Показания к применению:** Меланома – для лечения взрослых пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой. В качестве адъювантной терапии у пациентов с меланомой с поражением узлов. **Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ)** – в комбинации с х/терапией, включающей препарат платины и пемтрескод в 1-ой линии терапии у пациентов с метастатическим немелкоклеточным НМРЛ при отсутствии мутаций в генах EGFR или ALK. В комбинации с карбоплатином и паклитаксолом или наб-паклитаксолом в 1-ой линии терапии у пациентов с метастатическим немелкоклеточным НМРЛ с экспрессией PD-L1  $\geq 1\%$  опухолевыми клетками, при отсутствии мутаций в генах EGFR или ALK. В монотерапии для лечения пациентов с распространенным НМРЛ с экспрессией PD-L1  $\geq 1\%$  опухолевыми клетками во второй линии. **Мелкоклеточный рак легкого** – для пациентов с метастатическим мелкоклеточным раком легкого в 3 и далее линиях терапии. **Рак головы и шеи** – в монотерапии или в комбинации с х/терапией в 1-ой линии терапии у пациентов с рецидивирующим или метастатическим ПРПШ при прогрессировании заболевания во время или после х/терапии, включающей препараты платины. **Классическая лимфома Ходжкина (кЛХ)** – для лечения взрослых и детей с рефрактерной кЛХ или с рецидивом заболевания после трех и более предшествующих линий терапии. **Уротелиальный рак** – пациентам с местнораспространенным или метастатическим уротелиальным раком, при невозможности терапии цисплатином, с экспрессией PD L1 (CPS  $\geq 10$ ); а также при невозможности проведения х/терапии любыми препаратами платины, независимо от экспрессии PD L1. Пациентам с местнораспространенным или метастатическим уротелиальным раком, которые ранее получали х/терапию, включающую препараты платины. **Рак желудка** – для лечения пациентов с рецидивирующей местно-распространенной или метастатической аденокарциномой желудка или пищевода-желудочного перехода с CPS $\geq 1$ , при прогрессировании заболевания на фоне или после проведения двух и более линий предшествующей терапии. **Злокачественные новообразования с высоким уровнем микросателлитной нестабильности** – для лечения пациентов с распространенными злокачественными новообразованиями с высоким уровнем микросателлитной нестабильности которые ранее получили терапию. Гепатоцеллюлярный рак - для лечения пациентов с гепатоцеллюлярным раком, которые ранее получали анти-ангиогенную терапию ингибиторами тирозинкиназ. **Рак шейки матки** – для лечения пациенток с рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки с экспрессией PD L1 (CPS  $\geq 1$ ) при прогрессировании заболевания на фоне или после проведения х/терапии. **Почечно-клеточный рак** – в комбинации с акситинибом в качестве 1-ой линии терапии у пациентов с распространенным почечно-клеточным раком. **Рак эндометрия** – в комбинации с левнатинибом для лечения пациенток с распространенным раком эндометрия без MSI-H или dMMR с прогрессированием заболевания после предшествующей системной терапии, которым не показано хирургическое лечение или лучевая терапия. **Противопоказания:** Тяжелая гиперчувствительность к пембролизумабу или к другим компонентам препарата. Почечная недостаточность тяжелой степени. Печеночная недостаточность средней и тяжелой степени. Возраст до 18 лет (при лечении кЛХ – менее 2 лет). Беременность. Период грудного вскармливания. **Особые указания.** У пациентов, получавших препарат Китруда®, отмечались иммуноопосредованные нежелательные реакции (НР). Большинство иммуноопосредованных НР, наблюдавшихся в клинических исследованиях, были обратимы и контролировались посредством временной отмены приема препарата Китруда®, применения кортикостероидов и/или симптоматической терапии. **Побочное действие:** Безопасность препарата Китруда® изучалась у 5884 пациентов с меланомой, НМРЛ, кЛХ, уротелиальным раком и раком головы и шеи. Наиболее частыми НР ( $> 10\%$ ) при применении препарата Китруда® были усталость (32%), тошнота (20%) и диарея (20%). Большинство НР были 1 – 2 степени тяжести. Безопасность пембролизумаба при применении в комбинации с х/терапией изучалась в клинических исследованиях у 1067 пациента с НМРЛ или ПРПШ. В этой популяции пациентов наиболее частыми НР были анемия (50%), тошнота (50%), запор (35%), диарея (30%), нейтропения (30%). Частота возникновения НР 3-5 степени тяжести у пациентов с НМРЛ составила 67% при применении пембролизумаба в комбинации с х/терапией и 66% при применении только х/терапии, у пациентов с ПРПШ составила 85% при применении пембролизумаба в комбинации с х/терапией и 84% при применении х/терапии в комбинации с цетуксимабом. Безопасность пембролизумаба при применении в комбинации с акситинибом изучалась в клиническом исследовании у 429 пациентов с распространенным ПКР. В этой популяции пациентов наиболее частыми НР были диарея (54%), повышение артериального давления (45%), усталость (38%), гипотиреоз (35%), синдром ладонно-подошвенной эритродисестезии (28%). Безопасность пембролизумаба при применении в комбинации с левнатинибом изучалась у 94 пациентов с раком эндометрия. Наиболее частыми зарегистрированными НР 3-4 степени тяжести развивавшихся более чем у 2% пациентов, были: повышение артериального давления, тошнота, диарея, инфекция мочевыводящих путей, снижение веса, гипомагнемия и синдром ладонно-подошвенной эритродисестезии и одышка. Данные по **иммуноопосредованным нежелательным реакциям** основаны на информации пациентов, получавших пембролизумаб в клинических исследованиях. Иммуноопосредованные НР (все степени тяжести): гипотиреоз – 11,0%, гипертиреоз – 4,1%, пневмонит – 4,3%, колит – 1,8%, гепатит – 0,8%, гипофизит – 0,6%, нефрит – 0,4%, сахарный диабет 1 типа – 0,2%; тяжелые кожные реакции – 1,5%, тяжелые инфузионные реакции – 0,2%. RU-KEY-00557\_09.2020



**000 «МСД Фармасьютикалс»**

Россия, 119021, Москва, ул. Тимура Фрунзе, 11 строение 1. Тел.: +7 (495) 916-71-00, факс: +7 (495) 916-70-94. [www.msd.ru](http://www.msd.ru).

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем.

Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению. RU-KEY-00613\_10.2020

реклама



# Успешное применение комбинации иммунотерапии атезолизумабом и химиотерапии в первой линии при мелкоклеточном раке легкого

С.С. Сидорова, Д.Ю. Юкальчук, Д.М. Пономаренко, Е.А. Рыбкина,  
Д.А. Богомолов, И.Д. Климова, Е.С. Тюменцева, С.П. Сидоров

Адрес для переписки: Светлана Сергеевна Сидорова, s\_kopinina@mail.ru

Для цитирования: Сидорова С.С., Юкальчук Д.Ю., Пономаренко Д.М. и др. Успешное применение комбинации иммунотерапии атезолизумабом и химиотерапии в первой линии при мелкоклеточном раке легкого // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 33. С. 30–34.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-33-30-34

*В статье представлен случай успешного применения комбинации атезолизумаба с этопозидом и карбоплатином в первой линии терапии мелкоклеточного рака легкого (МКРЛ), осложненного синдромом сдавления верхней полой вены. Несмотря на то что МКРЛ – одно из самых прогностически неблагоприятных злокачественных новообразований, за последние десятилетия терапия МКРЛ не претерпела каких-либо изменений и включала в себя только цитостатики. В настоящее время в лекарственной терапии опухолей различных видов, в том числе МКРЛ, активно применяется иммунотерапия. Впервые за много лет удалось достичь достоверного увеличения медианы общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования благодаря добавлению ингибитора PD-L1-антитела к стандартной химиотерапии МКРЛ.*

**Ключевые слова:** мелкоклеточный рак легкого, атезолизумаб, этопозид, карбоплатин

## Введение

По заболеваемости рак легкого занимает первое место среди других злокачественных новообразований у мужчин в России, а по смертности – первое место среди мужчин и женщин как в России, так и в мире. В 2018 г. раком легкого заболели 51 573 человека, в Сибирском федеральном округе – 7378 человек. В Иркутской области выявлено 1113 новых случаев заболевания раком легкого. В подавляющем большинстве случаев заболевание диагностировано на III–IV стадии. Практически половина пациентов умерли в течение первого года [1, 2]. Рак легкого – собирательное понятие, объединяющее различные по

происхождению, гистологической структуре, клиническому течению и результатам лечения злокачественные опухоли. К наиболее злокачественно протекающим опухолям с коротким анамнезом, быстрым течением и тенденцией к раннему метастазированию относится мелкоклеточный рак легкого (МКРЛ) [3].

Несмотря на то что МКРЛ считается опухолью, высокочувствительной к химиотерапии, и у многих пациентов достигается объективный ответ, лечение цитостатиками не может удовлетворить онкологов всего мира в эпоху расцвета таргетной терапии и революционной иммунотерапии опухолей. В про-

тивоопухолевой лекарственной терапии опухолей, несомненно, произошел прорыв. Тем не менее за последние 20 лет не было найдено и зарегистрировано ни одного эффективного таргетного препарата для лечения МКРЛ [4].

МКРЛ – опухоль с высоким уровнем соматических мутаций, в том числе в системе репарации ДНК. Именно появление нео-антигенов в опухоли в результате этих мутаций свидетельствует о том, что МКРЛ – опухоль с большим иммуногенным потенциалом. Для различных опухолей доказано, что мутационная нагрузка служит предиктором эффективности иммунотерапии. Это и заставляет задуматься об эффек-



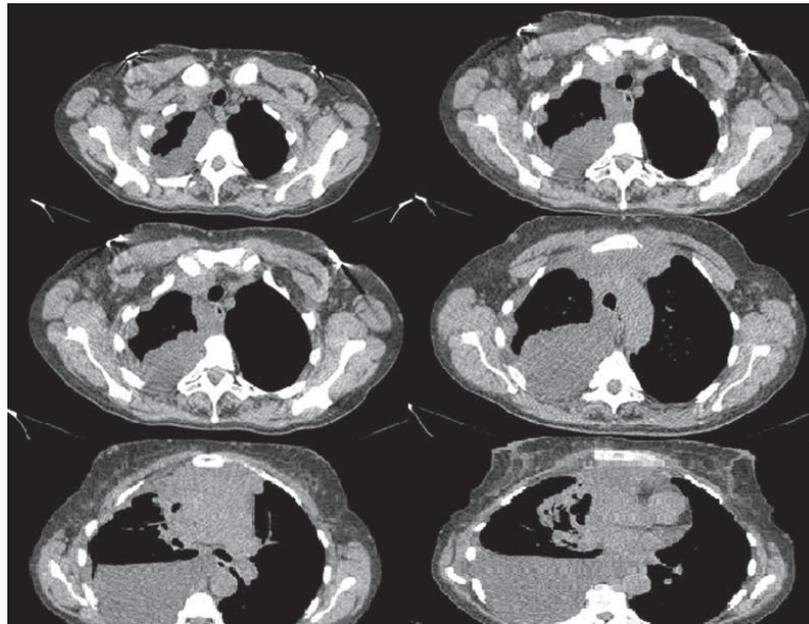
тивности иммунотерапии в отношении МКРЛ [4–8].

В последнее время проводится много клинических исследований эффективности различных ингибиторов контрольных точек при МКРЛ. Одним из таких исследований является рандомизированное двойное слепое исследование I/III фазы IMpower133. В исследовании участвовали 403 пациента с распространенным МКРЛ, ранее не получавших химиотерапии. Пациентам одной группы назначали этопозид + карбоплатин + плацебо, пациентам другой – этопозид + карбоплатин + атезолизумаб. Атезолизумаб 1200 мг вводили внутривенно каждые три недели сначала вместе с каждым курсом химиотерапии, затем в качестве поддерживающей терапии до прогрессирования заболевания. В результате достоверное увеличение как выживаемости без прогрессирования (ВБП), так и общей выживаемости (ОВ) достигнуто на фоне применения атезолизумаба [9].

IMpower133 – первое исследование III фазы за последние три десятилетия, показавшее достоверное увеличение ОВ у больных диссеминированным МКРЛ [9]. На основании полученных результатов комбинация атезолизумаба, этопозиды и карбоплатина стала новым стандартом первой линии терапии распространенного МКРЛ и официально разрешена к применению в России [3, 4, 9].

### Клинический случай

Пациентка Л. 57 лет обратилась в Иркутский областной онкологический диспансер в апреле 2019 г. с жалобами на общую слабость, одышку при незначительной физической нагрузке, малопродуктивный кашель, дискомфорт в грудной клетке, отечность лица и шеи, осиплость голоса. Выраженность указанных симптомов постепенно увеличивалась в течение полугода. При осмотре пациентки обращали на себя внимание отечность и цианоз лица и шеи, варикозно-расширенные вены передней грудной клетки и шеи. Состояние по шкале ECOG – 1 балл, индекс Карновского – 80%. По данным дополни-



*Рис. 1. В переднем средостении новообразование с четкими бугристыми контурами, выражено неоднородной структуры, с жидкостными компонентами по периферии, размером 226 × 160 × 235 мм*

тельных методов исследования, в переднем средостении выявлено новообразование с четкими бугристыми контурами, выражено неоднородной структуры, с жидкостными компонентами по периферии, размером 226 × 160 × 235 мм, с инвазией в мягкие ткани грудной клетки, сосудистые структуры, перикард, сердце, плевру (рис. 1). Эндоскопически в правом верхнедолевом бронхе обнаружена опухоль с распространением на карину бифуркации трахеи, морфологически представляющая собой злокачественную мелкокруглоклеточную опухоль. Правосторонний парез гортани. Кроме того, обнаружены множественные очаговые образования правого легкого. Гидроперикард. На основании данных комплексного обследования установлен диагноз: рак верхней доли правого легкого, T4N3M1, IV стадия. Канцероматоз медиастинальной плевры, метастазы в легких. Синдром сдавления верхней полой вены.

В соответствии с клиническими рекомендациями Ассоциации онкологов России, консилиумом врачей Иркутского областного онкологического диспансера составлен план лечения: противоопухолевая лекарственная терапия. Проведено четы-

ре цикла терапии по схеме: этопозид 100 мг/м<sup>2</sup> в 1–3-й дни + карбоплатин АУС 5 в 1-й день + атезолизумаб 1200 мг в 1-й день. Цикл – 21 день. Уже после первого введения препаратов клинически купировано сдавление верхней полой вены. На фоне терапии осложнений 3–4-й степени СТСАЕ не отмечалось, только после первого цикла терапии зафиксирована нейтропения 2-й степени СТСАЕ: протекала бессимптомно, купирована самостоятельно.

На фоне лечения достигнут частичный ответ. По данным контрольной мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки (ОГК) – картина с положительной динамикой за счет уменьшения общих размеров образования в корне легкого и вдоль костальной плевры, восстановление просвета среднедолевого бронха справа. Инфильтрация переднего средостения на всем протяжении, уменьшение размеров мягкотканного компонента на 40% (согласно критериям irRecist) (рис. 2). Далее назначена поддерживающая терапия атезолизумабом 1200 мг каждые три недели, которая продолжается в настоящее время. Завершено 20 циклов терапии. На фоне лечения сохраняется стабилизация опухоле-

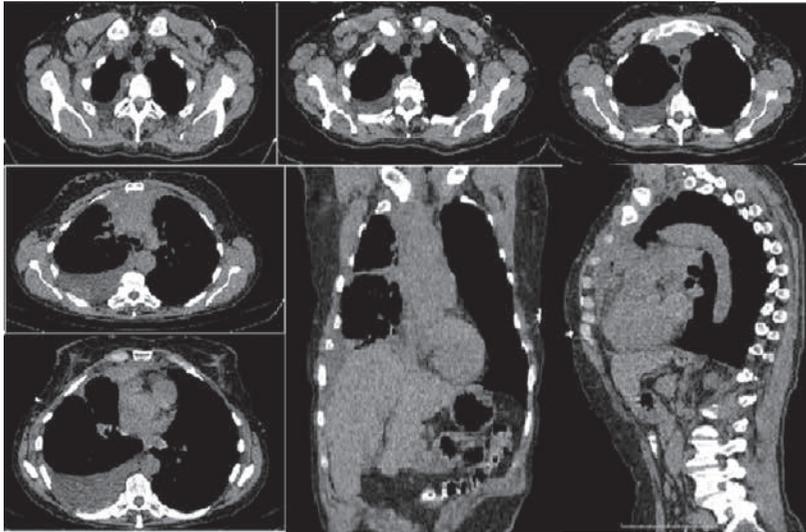


Рис. 2. МСКТ: картина с положительной динамикой за счет уменьшения общих размеров образования в корне легкого и вдоль костальной плевры

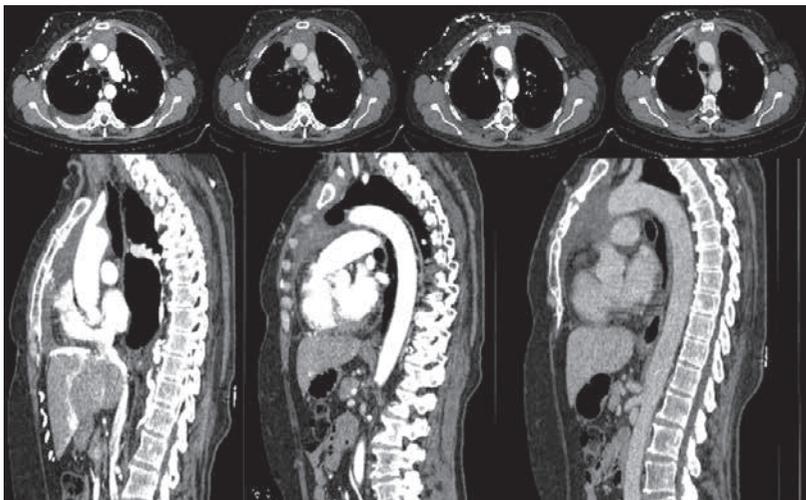


Рис. 3. Контрольная МСКТ: после 18 циклов стойко сохраняющийся ответ на лечение

вого процесса. Контрольная МСКТ ОГК после 18 циклов продемонстрировала стойко сохраняющийся ответ на лечение (рис. 3). При этом качество жизни пациентки удовлетворительное, что в конечном итоге и является основной целью терапии.

### Дискуссия

МКРЛ – особая форма рака легкого, характеризующаяся быстрым ростом первичной опухоли, ранним метастазированием, высокой чувствительностью к химиотерапии. Нередко МКРЛ осложняется развитием синдрома сдавления верхней полой вены стремительно растущей опухолью или увеличенными меди-

астинальными лимфоузлами. Кроме того, МКРЛ может сопровождаться паранеопластическими синдромами, в частности миастеническим синдромом Ламберта – Итона [10]. Клинические особенности МКРЛ обусловлены высокой мутационной нагрузкой (в том числе в системе репарации ДНК), высоким иммунным потенциалом. Это может приводить к активации иммунной системы против опухоли, что обеспечивает лучший прогноз [4].

На прогноз больных МКРЛ также влияет состав популяции инфильтрирующих опухоль лимфоцитов. Количество эффекторных CD4+ Т-лимфоцитов, продуцирующих

интерлейкин 17, который в свою очередь обладает прямым антипролиферативным эффектом и способностью вызывать апоптоз, у пациентов с локализованным МКРЛ и длительным безрецидивным периодом больше, чем у пациентов с распространенным МКРЛ и прогрессированием заболевания соответственно [4, 11].

Наконец, известно, что экспрессия PD-L1 свидетельствует об активации Т-клеточного иммунного ответа и ассоциируется с лучшим прогнозом у больных МКРЛ [11]. Таким образом, подтверждается возможность применения моноклональных антител, блокирующих взаимодействие рецепторов PD-1 на Т-лимфоцитах иммунной системы и лигандов PD-L1 и PD-L2 на опухолевой клетке, то есть ингибиторов контрольных точек.

Одно из первых исследований – рандомизированное исследование II фазы по оценке сравнительной эффективности ипилимумаба (моноклональное антитело к рецептору CTLA-4, блокирующему активацию цитотоксических Т-лимфоцитов при взаимодействии с опухолевой клеткой) в комбинации с паклитакселом и карбоплатином и комбинации паклитаксела и карбоплатина с плацебо у больных диссеминированным МКРЛ. В данном исследовании ВВП в группе ипилимумаба составила 6,4 месяца, что достоверно выше, чем в контрольной группе, – 5,3 месяца (отношение рисков 0,64;  $p = 0,03$ ). Однако прирост показателя ОВ не достиг статистической достоверности: в группе ипилимумаба и химиотерапии – 12,9 месяца, в группе химиотерапии – 9,9 месяца [12].

Еще одна попытка оценить эффективность и переносимость ипилимумаба в комбинации с эпопозидом и препаратами платины у больных диссеминированным МКРЛ была предпринята в многоцентровом рандомизированном исследовании III фазы CA184-156. Медиана ВВП составила 4,6 месяца в группе ипилимумаба и 4,4 месяца (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 4,4–4,6) в группе плацебо. Медиана ОВ достигла 11 месяцев в группе ипилимумаба и 10,9 месяца (95% ДИ 10–11,5) в группе плацебо. Раз-



личия статистически не достоверны – исследование оказалось негативным [13].

В многоцентровом открытом исследовании I/II фазы CheckMate032 сравнивали эффективность и переносимость ниволумаба в монотерапии (в дозе 3 мг/кг) и ниволумаба в комбинации с ипилимумабом в различных дозовых режимах (1 + 3 и 3 + 1 мг/кг соответственно) у больных распространенным МКРЛ с прогрессированием после не менее одной платиносодержащей химиотерапии. Несмотря на небольшое количество объективных ответов (в группе монотерапии ниволумабом объективный ответ составил лишь 10% (10/98)) в группах комбинированной терапии – 23 и 19%, эффект от лечения оказался длительным [14]. На основании результатов данного исследования ниволумаб в монорежиме или комбинации с ипилимумабом был внесен в рекомендации NCCN у больных рецидивным МКРЛ, получивших не менее одной линии платиносодержащей химиотерапии. В 2018 г. ниволумаб был одобрен для применения и в России в качестве третьей линии терапии больных диссеминированным МКРЛ.

Еще одной возможной точкой приложения ниволумаба и ипилимумаба является поддерживающая иммунотерапия у пациентов с локализованным МКРЛ без прогрессирования после завершения химиолучевой терапии. В настоящее время возможность применения этих препаратов оценивается в исследовании II фазы STIMULI [15]. Атезолизумаб – моноклональное антитело к рецептору PD-L1. Препарат продемонстрировал активность у больных МКРЛ с прогрессированием после проведенной химиотерапии в исследовании Ia стадии (NCT01375842), в котором принимали участие пациенты с различными солидными опухолями [16]. В исследование было включено 17 больных распространенным МКРЛ, при этом 65% из них получили не менее трех линий химиотерапии. В соответствии с критериями RECIST, объективный ответ составил 6%, а в соответствии с критериями irRecist (критерии,

специально разработанные для иммунотерапии) – 24%. Медиана ВБП достигла 1,5 месяца, а медиана ОВ – 5,9 месяца.

В рандомизированном исследовании II фазы IFCT-1603 атезолизумаб не показал эффективности во второй линии терапии по сравнению с химиотерапией топотеканом или реиндукцией этопозидом и карбоплатином в зависимости от показаний. Медиана ВБП составила 1,4 месяца в группе атезолизумаба и 4,2 месяца в группе химиотерапии, причем различия были статистически достоверны ( $p=0,004$ ) [17].

Наконец, проведено исследование эффективности атезолизумаба в комбинации с химиотерапией у больных, ранее не получавших лечения. В рандомизированное двойное слепое исследование I/III фазы IMpower133 было включено 403 пациента с распространенным МКРЛ, не получавших химиотерапии. Пациентам одной группы назначали этопозид + карбоплатин + плацебо, пациентам другой – этопозид + карбоплатин + атезолизумаб. Атезолизумаб 1200 мг вводили внутривенно каждые три недели сначала вместе с каждым курсом химиотерапии, затем в качестве поддерживающей терапии до прогрессирования заболевания. Достоверное увеличение и ВБП, и ОВ было получено при первом промежуточном анализе [9]. После медианы наблюдения 13,9 месяца медиана ОВ в группе атезолизумаба составила 12,3 месяца (95% ДИ 10,8–15,9), а в группе плацебо – 10,3 месяца (95% ДИ 9,3–11,3;  $p=0,0069$ ). ВБП достигла 5,2 месяца (95% ДИ 4,4–5,6) в группе атезолизумаба и 4,3 месяца (95% ДИ 4,2–4,5) в группе плацебо ( $p=0,017$ ).

Одногодичная ВБП группе атезолизумаба в два раза превысила таковую в группе плацебо – 12,6 против 5,4%. И хотя частота объективных ответов в группах атезолизумаба и плацебо в целом была сопоставима – 60,2 vs 64,4%, доля продолжающихся ответов была значительно выше в группе атезолизумаба – 14,9 против 5,4%. При межгрупповом анализе установлено, что преимущество в ОВ в группе атезолизумаба в комбинации с хи-

миотерапией не зависит от пола, возраста ( $\geq 65$  или  $< 65$  лет), состояния ECOG (0 или 1 балл) и наличия метастазов в печени. Увеличение ОВ в группе атезолизумаба оказалось недостоверным только у больных с метастатическим поражением головного мозга, несмотря на проведенное лечение (облучение всего головного мозга или стереотаксическая лучевая терапия). Токсичность терапии не отличалась от таковой химиотерапии и атезолизумаба. Наиболее частыми нежелательными явлениями 3–4-й степени были нейтропения (23%), анемия (14%) и тромбоцитопения (10%). Иммуноопосредованные нежелательные явления (сыпь (19%), гипотиреозидизм (13%) и гепатит (7%)) зарегистрированы у 40% больных группы атезолизумаба и 25% больных группы плацебо [4, 9].

Таким образом, IMpower133 – первое исследование III фазы за последние три десятилетия, показавшее достоверное увеличение ОВ у больных диссеминированным МКРЛ. Комбинация этопозидом, карбоплатином и атезолизумабом – новый стандарт первой линии терапии распространенного МКРЛ. Данная схема лечения недавно официально разрешена для применения в России и на практике показывает высокую эффективность у пациентов с МКРЛ даже при таких прогностически неблагоприятных состояниях, как синдром сдавления верхней полой вены.

## Выводы

МКРЛ – одна из самых высокозлокачественных опухолей, склонных к раннему метастазированию и поэтому выявляемых обычно уже в диссеминированной форме. Впервые за последние 20 лет в лечении МКРЛ зарегистрирована новая эффективная комбинация атезолизумаба, этопозидом и карбоплатином, ставшая новым стандартом первой линии терапии МКРЛ. В настоящее время проводятся клинические исследования различных ингибиторов контрольных точек, определяются новые точки и место приложения препаратов для увеличения эффективности терапии МКРЛ. ☺



## Литература

1. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019.
3. Рак легкого. Клинические рекомендации Ассоциации онкологов России.
4. Кузьминов А.Е., Лактионов К.К., Егорова А.В. и др. Иммуноterapia мелкоклеточного рака легкого // Медицинский совет. 2019. № 10. С. 22–27.
5. Weiss G.J., Byron S.A., Aldrich J. et al. A prospective pilot study of genome-wide exome and transcriptome profiling in patients with small cell lung cancer progressing after first-line therapy // PLoS One. 2017. Vol. 12. № 6. P. e0179170.
6. Peifer M., Fernández-Cuesta L., Sos M.L. et al. Integrative genome analyses identify key somatic driver mutations of small-cell lung cancer // Nat. Genet. 2012. Vol. 44. № 10. P. 1104–1110.
7. Efremova M., Finotello F., Rieder D., Trajanoski Z. Neoantigens generated by individual mutations and their role in cancer immunity and immunotherapy // Front. Immunol. 2017. Vol. 8. ID 1679.
8. Goodman A.M., Kato S., Bazhenova L. et al. Tumor mutational burden as an independent predictor of response to immunotherapy in diverse cancers // Mol. Cancer Ther. 2017. Vol. 6. № 11. P. 2598–2608.
9. Horn L., Mansfeld A.S., Szczesna A. et al. First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive stage small-cell lung cancer // N. Engl. J. Med. 2018. Vol. 379. № 23. P. 2220–2229.
10. Maddison P., Newsom-Davis J., Mills K.R., Souhami R.L. Favourable prognosis in Lambert-Eaton myasthenic syndrome and small-cell lung carcinoma // Lancet. 1999. Vol. 353. № 9147. P. 117–118.
11. Young M.R. Th17 cells in protection from tumor or promotion of tumor progression // J. Clin. Cell. Immunol. 2016. Vol. 7. № 3. P. 431.
12. Reck M., Bondarenko I., Luft A. et al. Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line therapy in extensive-disease small-cell lung cancer: results from a randomized, double-blind, multicenter phase 2 trial // Ann. Oncol. 2013. Vol. 24. № 1. P. 75–83.
13. Von Pawel J., Kim S.-W., Spigel D.R. et al. CA184–156: Randomized, multicenter, double-blind, phase III trial comparing the efficacy of ipilimumab (Ipi) plus etoposide/platinum (EP) versus placebo plus EP in patients (Pts) with newly diagnosed extensive-stage disease small cell lung cancer (ED-SCLC) // J. Clin. Oncol. 2013.
14. Antonia S.J., Lopez-Martin J.A., Bendell J. et al. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial // Lancet Oncol. 2016. Vol. 17. № 7. P. 883–895.
15. De Ruyscher D., Pujol J.L., Popat S. et al. STIMULI: a randomised open-label phase II trial of consolidation with nivolumab and ipilimumab in limited-stage SCLC after standard of care chemoradiotherapy conducted by ETOP and IFCT // Ann. Oncol. 2016.
16. Sequist L.V., Chiang A., Gilbert J. et al. Clinical activity, safety and predictive biomarkers results from a phase Ia atezolizumab (atezo) trial in extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC) // Ann. Oncol. 2016.
17. Pujol J.L., Greillier L., Audigier Valette C. et al. A randomized non-comparative phase II study of anti-PD-L1 atezolizumab or chemotherapy as second-line therapy in patients with small cell lung cancer: results from the IFCT-1603 trial // Ann. Oncol. 2018.

### The Successful Use of Combination of Immunotherapy with Atezolizumab and Chemotherapy in the First-Line in Small Cell Lung Cancer

S.S. Sidorova, D.Yu. Yukalchuk, D.M. Ponomarenko, Ye.A. Rybkina, D.A. Bogomolov, I.D. Klimova, Ye.S. Tyumentseva, S.P. Sidorov

Irkutsk Regional Oncological Dispensary

Contact person: Svetlana S. Sidorova, s\_koninina@mail.ru

*The article presents the case of successful use of the combination of atezolizumab with etoposide and carboplatin in the first-line treatment of small cell lung cancer (SCLC) complicated by superior vena cava compression syndrome. Despite the fact that SCLC is one of the most prognostically unfavorable malignancies, over the past decades, SCLC therapy has not undergone any changes and included only cytostatics. Currently, immunotherapy is actively being used in the drug therapy of various types of tumors, including SCLC. For the first time in many years, the significant increase in the median overall survival and progression-free survival was achieved due to the addition of a PD-L1-antibody inhibitor to the standard SCLC chemotherapy.*

**Key words:** small cell lung cancer, atezolizumab, etoposide

# Первый PD-L1 ингибитор, зарегистрированный в России<sup>1,2</sup>



**ТЕЦЕНТРИК®**  
атезолизумаб  
СОЗДАН ПОБЕЖДАТЬ®

## ПОКАЗАНИЯ:

- Комбинированная терапия метастатического неплоскоклеточного немелкоклеточного рака легкого у взрослых пациентов независимо от уровня экспрессии PD-L1
- Монотерапия местнораспространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого у взрослых пациентов
- Комбинированная терапия мелкоклеточного рака легкого у взрослых пациентов
- Комбинированная терапия неоперабельной гепатоцеллюлярной карциномы в комбинации с бевацизумабом у пациентов без предшествующей системной терапии независимо от уровня экспрессии PD-L1
- Комбинированная терапия в первой линии местнораспространенного или метастатического уротелиального рака в комбинации с платиносодержащей химиотерапией независимо от уровня экспрессии PD-L1
- Монотерапия в первой линии местнораспространенного или метастатического уротелиального рака при невозможности лечения цисплатином с наличием экспрессии PD-L1  $\geq 5\%$
- Монотерапия в первой линии местнораспространенного или метастатического уротелиального рака при невозможности проведения любой платиносодержащей химиотерапии независимо от уровня экспрессии PD-L1
- Монотерапия во второй линии местнораспространенного или метастатического уротелиального рака независимо от уровня экспрессии PD-L1
- Монотерапия местнораспространенного или метастатического уротелиального рака при прогрессии в течение 12 месяцев после неоадьювантной или адьювантной химиотерапии независимо от уровня экспрессии PD-L1
- Комбинированная терапия неоперабельного местнораспространенного или метастатического тройного негативного рака молочной железы у взрослых пациентов
- Неоперабельная или метастатическая меланома с BRAF V600 мутацией в комбинации с препаратами Котеллик® и Зелбораф® независимо от уровня экспрессии PD-L1

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тецентрик®.

Атезолизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, которое непосредственно связывается с PD-L1 и блокирует его взаимодействие с рецепторами PD-1 и B7.1. Атезолизумаб был разработан для исключения антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности. В клиническом исследовании (КИ) IMpower133 комбинированная терапия атезолизумабом, карбоплатином и этопозидом привела к объективному ответу у 60% пациентов. Медиана длительности ответа составила 4,2 месяца. В КИ IMpower150 комбинированная терапия атезолизумабом, бевацизумабом, карбоплатином и паклитакселом привела к объективному ответу у 56% пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого, среди них объективный ответ наблюдался у 61% в подгруппе пациентов с метастазами в печени и 71% в подгруппе пациентов с мутацией EGFR. Медиана длительности ответа составила 10,7 месяца, 11,1 месяца и 9 месяцев в подгруппах пациентов с метастазами в печени, с мутацией EGFR и без мутаций, соответственно. В КИ OAK монотерапия атезолизумабом привела к объективному ответу у 14% пациентов независимо от экспрессии PD-L1. Медиана длительности ответа составила 23,9 месяца. В КИ IMpower110 монотерапия атезолизумабом привела к объективному ответу у 38% пациентов с высокой экспрессией PD-L1. Медиана длительности ответа не достигнута. В КИ IMpression130 комбинированная терапия атезолизумабом и наб-паклитакселом в первой линии терапии PD-L1-положительных пациентов с нерезектабельным местнораспространенным или метастатическим тройным негативным раком молочной железы (ТНРМЖ) позволила достичь объективного ответа у 58,9% пациентов (против 42,6% в группе плацебо + наб-паклитаксел). Медиана длительности ответа составила 8,5 месяцев в группе атезолизумаб + наб-паклитаксел и 5,5 месяцев в группе сравнения. В КИ IMvigor210 монотерапия атезолизумабом привела к полному ответу у 13% в подгруппе пациентов с экспрессией PD-L1  $\geq 5\%$  на иммунокомпетентных клетках в когорте 1, и у 7% в когорте 2 в общей популяции. Медиана длительности ответа в когорте 2 КИ IMvigor210 составила 24,8 месяца, а в когорте 1 медиана длительности ответа еще не достигнута. В КИ IMvigor130 комбинация атезолизумаба с платиносодержащей химиотерапией привела к объективному ответу у 47% пациентов с местнораспространенным и метастатическим уротелиальным раком, увеличив частоту полных ответов до 13%, по сравнению с 7% в группе стандартной платиносодержащей терапии. Медиана длительности ответа в группе комбинированной иммунохимиотерапии составила 8,5 месяцев. Также в исследовании IMvigor130 монотерапия атезолизумабом позволила достичь контроля над заболеванием у 66% пациентов с высокой экспрессией PD-L1. Медиана длительности ответа не достигнута. В КИ IMbrave150 комбинированная терапия атезолизумабом и бевацизумабом привела к объективному ответу у 27,3% пациентов с нерезектабельной гепатоцеллюлярной карциномой. Медиана длительности ответа не достигнута. В КИ IMspire150 комбинированная терапия атезолизумабом, вемурафенибом и кобиметинибом привела к объективному ответу у 66,3% пациентов с нерезектабельной местнораспространенной или метастатической меланомой. Медиана длительности ответа в группе комбинированной иммуно- и таргетной терапии составила 21 месяц.

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Тецентрик® (концентрат для приготовления раствора для инфузий). Показания к применению. *Монотерапия местнораспространенного или метастатического уротелиального рака у взрослых пациентов*; с наличием экспрессии PD-L1  $\geq 5\%$  на иммунокомпетентных клетках, инфильтрирующих ткань опухоли, при невозможности проведения любой платиносодержащей химиотерапии независимо от уровня экспрессии PD-L1; у пациентов с прогрессирующим заболеванием в ходе или после окончания любой платиносодержащей химиотерапии или в течение 12 месяцев после неоадьювантной или адьювантной химиотерапии независимо от уровня экспрессии PD-L1. *Комбинированная терапия уротелиального рака у взрослых пациентов*; в комбинации с платиносодержащей химиотерапией в первой линии терапии независимо от уровня экспрессии PD-L1. *Комбинированная терапия метастатического неплоскоклеточного немелкоклеточного рака легкого у взрослых пациентов независимо от уровня экспрессии PD-L1*; в комбинации с бевацизумабом, паклитакселом и карбоплатином в первой линии терапии, в случае клинической необходимости перед началом терапии препаратом Тецентрик® пациенты с EGFR или ALK геномной опухолевой мутацией должны получить таргетную терапию; в комбинации с наб-паклитакселом и карбоплатином в первой линии терапии при отсутствии EGFR или ALK геномной опухолевой мутации. *Монотерапия местнораспространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого у взрослых пациентов*; с наличием экспрессии PD-L1  $\geq 50\%$  на клетках опухоли или при наличии экспрессии PD-L1  $\geq 10\%$  на иммунокомпетентных клетках, инфильтрирующих ткань опухоли, при отсутствии EGFR или ALK геномной опухолевой мутации, в первой линии терапии; после предшествующей химиотерапии независимо от уровня экспрессии PD-L1. *Комбинированная терапия мелкоклеточного рака легкого у взрослых пациентов*; распространенный мелкоклеточный рак легкого в комбинации с карбоплатином и этопозидом в первой линии терапии независимо от уровня экспрессии PD-L1. *Комбинированная терапия неоперабельной гепатоцеллюлярной карциномы у взрослых пациентов*; в первой линии терапии в комбинации с наб-паклитакселом при наличии экспрессии PD-L1  $\geq 1\%$  на иммунокомпетентных клетках, инфильтрирующих ткань опухоли. *Комбинированная терапия гепатоцеллюлярной карциномы у взрослых пациентов*; в комбинации с бевацизумабом у пациентов без предшествующей системной терапии независимо от уровня экспрессии PD-L1. *Комбинированная терапия неоперабельной меланомы у взрослых пациентов*; с BRAF V600 мутацией в комбинации с препаратами Котеллик® и Зелбораф® независимо от уровня экспрессии PD-L1. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к атезолизумабу или любому компоненту препарата в анамнезе. Беременность и период грудного вскармливания. Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения препарата Тецентрик® не изучались). Нарушение функции почек тяжелой степени тяжести (эффективность и безопасность применения препарата Тецентрик® не изучались). Аутоиммунные заболевания (эффективность и безопасность применения препарата Тецентрик® не изучались). Нарушение функции почек тяжелой степени тяжести. Регистрационное удостоверение: ПП-004652. Полная информация о препарате Тецентрик® (концентрат для приготовления раствора для инфузий) представлена в инструкции по медицинскому применению. О нежелательных реакциях при применении препарата Тецентрик®, а также в случае наступления беременности во время лечения препаратом Тецентрик® или в течение 5 месяцев после последней дозы препарата просим немедленно сообщить об этом в группу безопасности лекарственных средств Рош по телефону +7 (495) 229-29-99, через сайт [www.roche.ru](http://www.roche.ru) или по электронной почте [moscow.ds@roche.com](mailto:moscow.ds@roche.com).

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

MR-00001167 Октябрь 2020

АО «Рош-Москва»  
Официальный дистрибьютор  
«Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)  
107045, Россия, г. Москва  
Трубная площадь, дом 2  
Помещение I, этаж 1, комната 42  
МФК «Галерея Неглинная»  
Тел.: +7 (495) 229-29-99  
[www.roche.ru](http://www.roche.ru)



реклама



<sup>1</sup> Иркутский  
областной  
онкологический  
диспансер

<sup>2</sup> Иркутская  
государственная  
медицинская академия  
последипломного  
образования

<sup>3</sup> Иркутский  
областной центр  
СПИД

# Кабазитаксел в терапии метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы

Д.М. Пономаренко<sup>1, 2</sup>, Д.Ю. Юкальчук<sup>1</sup>, Ю.А. Чапыгина<sup>3</sup>, Е.В. Снетков<sup>1</sup>,  
А.М. Новопашин<sup>1</sup>, Г.Н. Тепикина<sup>1</sup>

Адрес для переписки: Дмитрий Михайлович Пономаренко, [ponomarenkodm@gmail.com](mailto:ponomarenkodm@gmail.com)

Для цитирования: Пономаренко Д.М., Юкальчук Д.Ю., Чапыгина Ю.А. и др. Кабазитаксел в терапии метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 33. С. 36–39.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-33-36-39

*В статье обсуждается применение кабазитаксела у значительно предлеченного пациента с кастрационно-резистентным раком предстательной железы.*

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, метастатический кастрационно-резистентный рак, гормонотерапия, химиотерапия

## Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является одной из самых распространенных опухолей в мире [1]. В России в 2019 г. впервые выявлено 44 706 случаев РПЖ, из них 18,7% IV стадии [2]. Грубые показатели заболеваемости и смертности составляют 62,43 и 19,06 на 100 тыс. мужского населения соответственно, прирост заболеваемости за десять лет – 87,7%, средний возраст заболевших – 69,5 года [3]. Ежегодно в Иркутской области РПЖ диагностируют более чем у 850 мужчин. Из них около 20% имеют отдаленные метастазы на момент первичной диагностики [2, 4]. Несмотря на снижение количества пациентов с распространенным РПЖ благодаря широкому внедрению теста на определение простатспецифического антигена (ПСА) и программ скрининга, уровень смертности остается высоким. К сожалению, метастатический РПЖ – неизлечимое заболевание с уровнем пятилетней выживаемости

около 31% [5]. Неудовлетворительные отдаленные результаты связаны и с развитием в процессе лечения кастрационно-резистентных форм заболевания, характеризующихся более агрессивным течением и высокой летальностью. Количество терапевтических опций в отношении метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы ограничено.

Исторически использовались эстрамустин и митоксантрон, но их эффективность невысока. В 2004 г. в практику вошел доцетаксел как первый агент с доказанным влиянием на общую выживаемость [6]. В последние годы арсенал расширился за счет антиандроенов нового поколения, радиотерапии и кабазитаксела. В будущем возможна разработка персонализированного лечения на основании биомаркеров, но пока выбор определяется имеющимися методами [7]. Появление таксанов существенно повлияло на результаты лечения.

Обладая уникальным механизмом при РПЖ, таксаны в дополнение к индукции апоптоза за счет разрушения микротрубочек уменьшают транслокацию рецептора андрогена в ядро в клетках рака простаты, а также снижают транскрипцию белка рецептора андрогена [8]. Кабазитаксел – препарат группы таксанов, который показал на доклинических моделях улучшение цитотоксичности по сравнению с доцетакселом и активность в отношении клеток, резистентных к другим таксанам [9].

## Клинический случай

Пациент Д., 1949 года рождения, обратился в Иркутский областной онкологический диспансер в мае 2015 г. с жалобами на боль в костях без четкой локализации, снижение массы тела на 10 кг в течение шести месяцев. Пациент без вредных привычек с неотягощенным онкологическим анамнезом, сопутствующей патологией: ишемическая болезнь



сердца, стенокардия напряжения, функциональный класс I, артериальная гипертензия 3-й степени, ожирение 1-й степени (индекс массы тела – 30,5 кг/м<sup>2</sup>), сахарный диабет 2-го типа, компенсированный приемом сахароснижающих препаратов.

В ходе обследования установлен РПЖ, T4N1M1, стадия IV. При исследовании трукат-биоптатов первичной опухоли обнаружены: в правой доле рост мелкоацинарной аденокарциномы с градацией по шкале Глисона 8 баллов (4+4) с очагом периневрального роста опухоли; в левой доле рост мелкоацинарной аденокарциномы с градацией по шкале Глисона 7 баллов (3+4). Данные лабораторных анализов: общий кальций – 2,07 мм/л (2,1–2,6), общий белок – 50 г/л (64–83), лактатдегидрогеназа – 218 Ед/л (240–480), щелочная фосфатаза – 1714 Ед/л (40–130), глюкоза – 7,1 мм/л (3,9–5,8), гемоглобин – 108 г/л (130–160), гематокрит – 30,7 (40,48), ПСА общий (от 20 мая 2015 г.) – 4287 нг/мл, тестостерон общий – 7,8 нмоль/л.

Данные остеогаммасцинтиграфии и компьютерной томографии: множественные метастазы в костной системе.

С мая 2015 г. назначена терапия в режиме максимальной андрогенной блокады в комбинации с бисфосфонатами: лейпрорелин 45 мг подкожно один раз в шесть месяцев, бикалутамид (таблетки) 50 мг ежедневно длительно, золедроновая кислота 4 мг внутривенно один раз в четыре недели, после 12 введений – один раз в три месяца, в том числе на протяжении всего периода наблюдения.

На фоне терапии отмечались купирование болевого синдрома, нормализация показателей гемоглобина, общего белка, снижение уровня ПСА с 4287 до 1,9 нг/мл за семь месяцев, тестостерона – до посткастрационного уровня.

В июне 2016 г. ПСА увеличился до 216 нг/мл. Назначили терапию доцетакселом 75 мг/м<sup>2</sup> и преднизолоном 10 мг. После восьми курсов химиотерапии наблюдалось снижение ПСА до 1,57 нг/мл к декабрю 2016 г. Пациент был оставлен



Рис. 1. Динамика уровня ПСА на фоне проводимого лечения

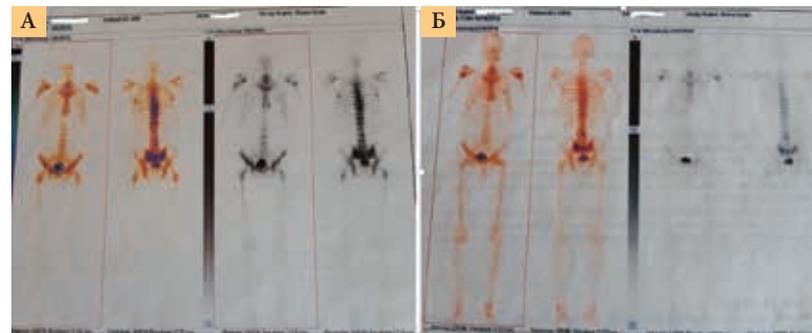


Рис. 2. Метастазы в костной системе при гаммасцинтиграфии (А – май 2015 г.) и динамика на фоне терапии (Б – май 2016 г.)

на андрогендепривационной терапии. В октябре 2017 г. показатель ПСА вновь начал увеличиваться. В феврале 2018 г. была начата терапия энзалутамидом, которая продолжалась до августа 2019 г. По достижении уровня ПСА 565 нг/мл пациента перевели на терапию кабазитакселом.

Кабазитаксел назначали в дозе 25 мг/м<sup>2</sup> с поддержкой колоние-стимулирующими факторами. Проведено восемь курсов терапии с последующим применением только андрогендепривационной терапии. К моменту окончания терапии, в начале февраля 2020 г., уровень ПСА снизился с 565 до 100 нг/мл. В мае ПСА составил 31 нг/мл, в августе – 8 нг/мл. С сентября 2020 г. вновь зафиксирован рост показателя ПСА. Пациенту назначили абиратерон (рис. 1–3).

## Обсуждение

В мае 2015 г. у пациента в возрасте 66 лет диагностирован первичный диссеминированный РПЖ с большим объемом поражения по критериям CHARTED, высокой суммой баллов по шкале Глисона и крайне высоким уровнем ПСА – 4287 нг/мл, а также другими лабораторными отклонениями (увеличение щелочной фосфатазы, снижение гемоглобина, гематокрита, общего кальция, общего белка), ассоциированными с неблагоприятным прогнозом. Пациенту назначили терапию в режиме максимальной андрогенной блокады. На сегодняшний день данный режим нельзя назвать оптимальным. В клинических рекомендациях NCCN-2020 в качестве предпочтительных режимов указаны андрогендепривационная терапия в комбинации с апалутамидом, или абиратероном,

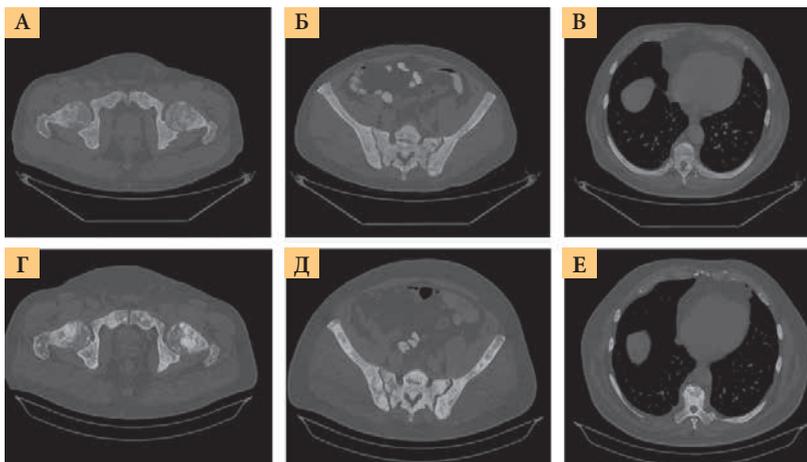


Рис. 3. Множественные остеолитические костные метастазы при постановке диагноза (А, Б, В – май 2015 г.) и склерозирование метастазов на фоне терапии (Г, Д, Е – май 2020 г.)

или доцетакселом, или энзалутамидом. В качестве возможной опции рассматривается также только андрогендепривационная терапия [10], которая оставалась мировым стандартом лечения на протяжении многих десятилетий.

В ряде анализов показано, что добавление антиандрогенов первого поколения к андрогендепривационной терапии не дает очевидных преимуществ, а ведет к увеличению токсичности [11]. Сегодня максимальная андрогенная блокада не входит в клинические рекомендации [12]. Но у данного пациента такой режим ожидаемо привел к улучшению состояния, лабораторных показателей и снижению показателя ПСА до 1,9 нг/мл.

По данным исследования SWOG9346, уровень ПСА в течение семи месяцев после кастрации является важнейшим прогностическим фактором, определяющим продолжительность жизни больного. При снижении уровня ПСА менее 0,2 нг/мл медиана продолжительности жизни составляет 75 месяцев, при снижении до 0,2–4 нг/мл – 44 месяца, при уровне ПСА более 4 нг/мл – всего 13 месяцев [13]. Через год терапии в режиме максимальной андрогенной блокады у пациента развилась гормонорезистентность, что согласуется с имеющимися данными [14]. Пациенту была назначена терапия доцетакселом с хорошим ответом в течение 17 месяцев со снижением ПСА до 0,4 нг/мл.

Доцетаксел – препарат, изменивший подход к лечению РПЖ, продемонстрировал достоверные преимущества перед митоксантроном и преднизолоном в сравнительном исследовании 2004 г. [6]. Применение доцетаксела после развития гормонорезистентности вполне оправданно.

Вопрос выбора оптимальной последовательности терапии остается открытым, но опции немногочисленны. В международном многоцентровом ретроспективном анализе CATS Database не зафиксировано отличий в отношении выживаемости без прогрессирования, общей выживаемости и ответа ПСА между группами с последовательностью терапии «доцетаксел → кабазитаксел → антиандроген» и «доцетаксел → антиандроген → кабазитаксел» [15].

Следующим этапом стало использование энзалутамида – препарата, относящегося к группе антиандрогенов нового поколения, наравне с апалутамидом и абиратероном. Появление антиандрогенов нового поколения абиратерона, энзалутамида, а впоследствии апалутамида значительно расширило возможности терапии. Выбор конкретного препарата данной группы может основываться на сопутствующей патологии, профиле токсичности и доступности, а также предпочтениях врача.

Назначение нашему пациенту в сентябре 2019 г. кабазитаксела

способствовало клиническому улучшению, снижению ПСА с 565 до 8 нг/мл. Выживаемость без прогрессирования после начала применения кабазитаксела составила 11 месяцев. Это очень хороший результат для пациента, получившего в анамнезе несколько линий терапии, включая доцетаксел и антиандрогены нового поколения. В многоцентровом рандомизированном исследовании CARD сравнивали эффективность кабазитаксела, абиратерона/энзалутамида у пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком, у которых заболевание прогрессировало в течение 12 месяцев на фоне предшествующего лечения антиандрогенами нового поколения до или после использования доцетаксела. Эффективность кабазитаксела превысила эффективность абиратерона/энзалутамида. Выживаемость без прогрессирования составила 4,4 и 2,7 месяца, а общая выживаемость – 13,6 и 11,0 месяца соответственно. Первичной конечной точкой была выживаемость без прогрессирования: преимущество также продемонстрировал кабазитаксел – 8,0 и 3,7 месяца соответственно. Преимущество было достигнуто во всех заранее спланированных группах независимо от возраста, характера метастазирования, предшествующей терапии и типа прогрессирования [16]. На основании результатов исследования кабазитаксел включен в Европейские рекомендации по лечению метастатического кастрационно-резистентного РПЖ после доцетаксела и первой линии нового антиандрогена [17].

Несмотря на значительную предлеченность нашего пациента, в целом переносимость кабазитаксела была удовлетворительной. Отмечались нейтропения до 2-й степени, анемия 1-й степени, слабость 1-й степени, постинъекционный тромбофлебит. Снижения доз или модификации режима введения не потребовалось.

## Заключение

Несмотря на появление новых препаратов, возможности терапии метастатического кастра-



ционно-резистентного рака предстательной железы остаются ограниченными. Кабазитаксел, будучи эффективным препаратом с удовлетворительной переносимостью, может быть рекомендован в первой и последующих линиях лечения метастатического кастрационно-резистентного рака после использования доцетаксела. В случае терапии с применением антиандрогенов нового поколения предпочтение отдают кабазитакселу. ☺

## Литература

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2020 // *CA Cancer J. Clin.* Vol. 70. № 1. P. 7–30.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020.
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019.
4. Данные организационно-методического отделения Областного онкологического диспансера. Иркутск, 2020 // [www.iOOD.ru](http://www.iOOD.ru).
5. American Cancer Society Cancer Statistics Center. 2020 // [cancerstatisticscenter.cancer.org/?\\_ga=1.219304414.65199597.1475460858#/](http://cancerstatisticscenter.cancer.org/?_ga=1.219304414.65199597.1475460858#/)
6. Tannock I.F., de Wit R., Berry W.R. et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer // *N. Engl. J. Med.* 2004. Vol. 351. № 15. P. 1502–1512.
7. Patel S.A., Hoffman-Censits J. Cabazitaxel in the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: patient selection and special considerations // *Onco. Targets Ther.* 2017. Vol. 10. P. 4089–4098.
8. Hurwitz M. Chemotherapy in prostate cancer // *Curr. Oncol. Rep.* 2015. Vol. 17. № 10. P. 44.
9. Mita A.C., Denis L.J., Rowinsky E.K. et al. Phase I and pharmacokinetic study of XRP6258 (RPR 116258A), a novel taxane, administered as a 1-hour infusion every 3 weeks in patients with advanced solid tumors // *Clin. Cancer Res.* 2009. Vol. 15. № 2. P. 723–730.
10. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Prostate cancer. Version 2.2020-May 21, 2020. NCCN.org // [www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/prostate.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf) Accessed November 10, 2020.
11. Schmitt B., Bennett C., Seidenfeld J. et al. Maximal androgen blockade for advanced prostate cancer // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000. Vol. 2. CD001526.
12. Носов Д.А., Волкова М.И., Гладков О.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака предстательной железы. Злокачественные опухоли // Практические рекомендации RUSSCO. 2019. Т. 9. № 3s2. С. 519–532.
13. Hussain M., Tangen C.M., Higano C. et al. Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162) // *J. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24. № 24. P. 3984–3990.
14. James N.D., Spears M.R., Clarke N.W. et al. Survival with newly diagnosed metastatic prostate cancer in the 'Docetaxel Era': data from 917 patients in the control arm of the STAMPEDE trial (MRC PR08, CRUK/06/019) // *Eur. Urol.* 2015. Vol. 67. № 6. P. 1028–1038.
15. Delaney N., Hardy-Bessard A.C., Efsthathiou E. et al. Sequencing of taxanes and new androgen-targeted therapies in metastatic castration-resistant prostate cancer: results of the International Multicentre Retrospective CATS Database // *Eur. Urol. Oncol.* 2018. Vol. 1. № 6. P. 467–475.
16. De Wit R., de Bono J., Sternberg C.N. et al. Cabazitaxel versus abiraterone or enzalutamide in metastatic prostate cancer // *N. Engl. J. Med.* 2019. Vol. 381. № 26. P. 2506–2518.
17. Parker C., Castro E., Fizazi K. et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann. Oncol.* 2020. Vol. 31. № 9. P. 1119–1134.

### Cabazitaxel in the Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer

D.M. Ponomarenko<sup>1,2</sup>, D.Yu. Yukalchuk<sup>1</sup>, Yu.A. Chapigina<sup>3</sup>, Ye.V. Snetkov<sup>1</sup>, A.M. Novopashin<sup>1</sup>, G.N. Tepikina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Irkutsk Regional Oncological Dispensary

<sup>2</sup> Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education

<sup>3</sup> Irkutsk Regional AIDS Center

Contact person: Dmitry M. Ponomarenko, [ponomarenkodm@gmail.com](mailto:ponomarenkodm@gmail.com)

The article discusses the use of cabazitaxel in the significantly pretreated patient with castration-resistant prostate cancer.

**Key words:** prostate cancer, metastatic castration-resistant cancer, hormone therapy, chemotherapy



# Вандетаниб при медуллярном раке щитовидной железы

К.В. Толмачёв, Д.Ю. Юкальчук, М.В. Мирочник, Л.Е. Иванова,  
У.К. Масникова

Адрес для переписки: Константин Викторович Толмачёв, [mao-tolmachevs@mail.ru](mailto:mao-tolmachevs@mail.ru)

Для цитирования: Толмачёв К.В., Юкальчук Д.Ю., Мирочник М.В. и др. Вандетаниб при медуллярном раке щитовидной железы // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 33. С. 40–44.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-33-40-44

*В статье представлен клинический случай, иллюстрирующий эффективность вандетаниба при прогрессирующем медуллярном раке щитовидной железы. Заболеваемость раком щитовидной железы ежегодно увеличивается. Соответственно возрастает число пациентов, нуждающихся в эффективной системной терапии. Низкая эффективность и высокая токсичность стандартной химиотерапии требуют поиска новых методов лечения. Знания ключевых точек и сигнальных путей канцерогенеза дают надежду клиницистам на хорошие результаты от применения таргетной терапии. Высокую эффективность и низкую токсичность показал мультикиназный ингибитор вандетаниб. На сегодняшний день вандетаниб 300 мг/сут рекомендован в качестве терапии нерезектабельного местнораспространенного или метастатического медуллярного рака щитовидной железы.*

**Ключевые слова:** прогрессирующий медуллярный рак щитовидной железы, таргетная терапия, мультикиназный ингибитор, вандетаниб

## Введение

Рак щитовидной железы (РЩЖ) выявляется чаще других карцином эндокринной системы. С 2008 по 2018 г. показатели заболеваемости РЩЖ в России увеличились на 43,52% (рис. 1) [1].

Медуллярный рак щитовидной железы (МРЩЖ) регистрируется примерно в 4% случаев среди всех форм РЩЖ [1, 2]. В Иркутской области в 2019 г. выявлено десять пациентов с МРЩЖ [3]. Общая десятилетняя выживаемость при этом заболевании достигает в среднем 75%, однако при метастатическом и местнораспространенном МРЩЖ сокращается до 40% [4–7].

МРЩЖ встречается в виде самостоятельного (спорадического) и наследственного заболевания в рамках синдромов множественной эндокринной неоплазии (МЭН) типов 2А и 2Б. При наследственных формах МРЩЖ манифестирует в 100% случаев [8].

Спорадический МРЩЖ может возникнуть в любом возрасте, но чаще приходится на возраст 30–60 лет [1]. К основным факторам прогноза относят RET-статус и размер первичного очага [6, 9]. Протоонкоген RET локализуется на длинном плече 10-й хромосомы, локус 11.2. Он кодирует трансмембранный тирозинкиназный рецептор, экспрессирующийся на тиреоидных С-клетках [9, 10]. Практически весь наследственный МРЩЖ и около 40% спорадического МРЩЖ имеют мутантный тирозинкиназный рецептор, являющийся продуктом гена RET [9, 11]. В спорадическом МРЩЖ помимо RET-мутации встречаются мутации H-RAS (около 56% случаев), KRAS и редко NRAS [9, 12].

На момент установления диагноза 13–15% пациентов с МРЩЖ уже имеют местнораспространенный процесс и отдаленные метастазы. Эффективного системного лечения до появления таргетной терапии не было [13]. В на-

стоящее время при нерезектабельном местнораспространенном или метастатическом МРЩЖ препаратом выбора считается мультикиназный ингибитор (МКИ) вандетаниб [4, 14].

## Клинический случай

В 2002 г. у пациентки в возрасте 46 лет диагностирован МРЩЖ, стадия III, T3N0M0 по международной классификации TNM 7. Выполнена тиреоидэктомия с центральной лимфодиссекцией. После хирургического лечения рекомендована заместительная гормонотерапия L-тироксином 125 мкг/сут, которую пациентка получает и сегодня. Регулярно проходила контрольное обследование (УЗИ) шеи и брюшной полости, компьютерная томография (КТ) шеи и грудной клетки, анализ крови на гормоны (кальцитонин, тиреотропный гормон (ТТГ), периферические тиреоидные гормоны (Т<sub>3</sub>, Т<sub>4</sub>), раковый эмбриональный антиген (РЭА)).



В январе 2008 г. при очередном контрольном обследовании выявлено повышение уровня кальцитонина в крови до 1700 пг/мл, увеличение размеров шейного лимфоузла справа до 0,9×0,5 мм по данным УЗИ и КТ. С целью дообследования на предмет рецидива проведена тонкоигольная аспирационная биопсия, морфологически – картина медуллярного рака. По поводу метастаза в шейном лимфоузле справа выполнена операция – лимфаденэктомия шеи справа. После этого уровень кальцитонина снизился. Послеоперационное гистологическое исследование подтвердило метастатическое поражение лимфоузла МРЩЖ. Последующие пять лет пациентка находилась под динамическим наблюдением, дополнительного лечения основного заболевания не проводилось.

В марте 2013 г. уровень кальцитонина – 1250 пг/мл. Диагностированы рецидив в ложе удаленной опухоли щитовидной железы и повторный метастаз в шейном лимфоузле справа. Выполнена операция – удаление рецидива опухоли, лимфаденэктомия шеи справа. Иммуногистохимический анализ послеоперационного материала показал метастазы медуллярного рака в шейном лимфоузле и мягких тканях шеи. После операции уровень кальцитонина снизился до 775 пг/мл, РЭА – 154.

В июле 2014 г. зафиксировано прогрессирование заболевания. При обследовании уровень кальцитонина – 1055 пг/мл. Результаты КТ шеи, грудной клетки и брюшной полости показали метастаз в надключичном лимфоузле справа, подключичном лимфоузле справа, медиастинальных лимфоузлах, 11-м и 12-м грудных позвонках. При этом общее состояние пациентки осталось удовлетворительным.

С 12 августа 2014 г. начата таргетная терапия препаратом вандетаниб (Капрелса) в дозе 300 мг/сут. Каждые две недели таргетной терапии проводились контроль клинического и биохимического анализов крови, электролитов крови (кальций, магний, калий), забор крови на гормоны (ТТГ,  $T_3$ ,  $T_4$ ), электрокардиограмма (ЭКГ). Каждые два месяца приема вандетаниба выполнялись контрольные обследования: УЗИ шеи, КТ шеи, грудной клетки и брюшной полости, анализ крови на гормоны (кальцитонин, ТТГ,  $T_3$ ,  $T_4$ ), РЭА. Дополнительной терапии не требовалось.

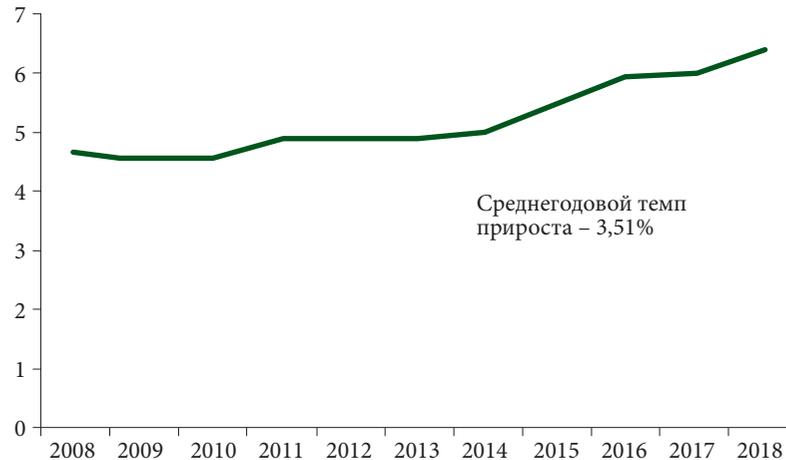


Рис. 1. Заболеваемость РЩЖ на 100 тыс. (стандартизованные показатели на 100 тыс. населения, мировой стандарт)

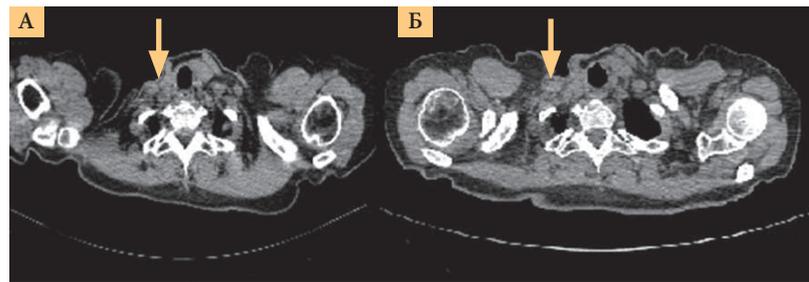


Рис. 2. Результаты КТ: динамика по надключичным лимфоузлам (А – 2014 г., Б – 2019 г.)

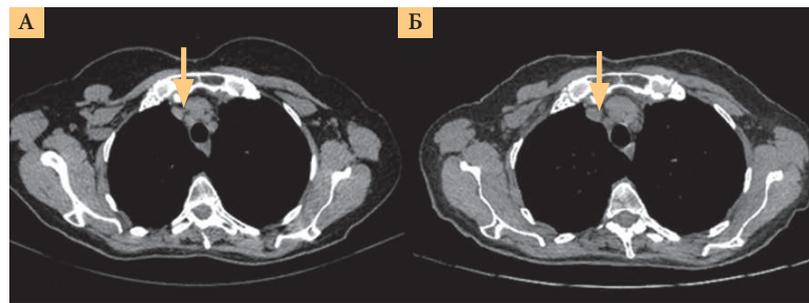


Рис. 3. Результаты КТ: динамика по медиастинальным лимфоузлам (А – 2014 г., Б – 2019 г.)

На 37-й день терапии, согласно результатам ЭКГ, зафиксировано нежелательное явление в виде усиления потенциалов левого желудочка, нарушения процессов реполяризации переднебоковой стенки левого желудочка. С целью купирования нежелательного явления прием вандетаниба был приостановлен на 12 дней. После нормализации показателей ЭКГ прием вандетаниба 150 мг/сут возобновился на фоне терапии эналаприлом и Панангином. В течение 7,5 месяца пациентка принимала вандетаниб 150 мг.

В апреле 2015 г. уровень кальцитонина увеличился до 3732 пг/мл, однако, согласно данным КТ шеи, грудной клетки и брюшной полости, стабилизация опухолевого процесса сохранялась. Дозу вандетаниба увеличили до 200 мг/сут. Через две недели на фоне приема препарата в указанной дозе отмечалось снижение уровня кальцитонина до 1291 пг/мл.

На данный момент пациентка продолжает прием вандетаниба в дозе 200 мг/сут. Регулярно оцениваются изменения в лимфоузлах (рис. 2 и 3), определяется уровень онкомаркера



(в феврале 2020 г. уровень кальцитонина составил 1684 пг/мл), выполняются клинический и биохимический анализы крови. Состояние пациентки удовлетворительное, работоспособность сохранена.

## Обсуждение

Лечение МРЩЖ обычно начинается с тиреодэктомии. При единичных отдаленных метастазах (в пределах одного органа), медленном прогрессировании процесса эффективными могут быть хирургическое лечение либо другие методы местного воздействия (радиооблучение, фотодинамическая терапия, лучевая терапия, химиоэмболизация). Указанные процедуры не приводят к излечению, но способны отсрочить проведение системной терапии, снизить вероятность болевого синдрома, сдавления окружающих структур [2]. Применение лучевой терапии, стандартной химиотерапии не дает какого-либо объективного ответа у пациентов данной группы [4, 15, 16]. В качестве системной химиотерапии используется доксорубицин в монотерапии либо в комбинации с 5-фторурацилом и дакарбазином [9].

К настоящему моменту накоплены данные о молекулярно-генетических изменениях при МРЩЖ (экспрессия VEGF-A, VEGF-C, VEGFR-1, -2, -3, EGFR, mTOR, активность RET-киназы, в ряде случаев наличие BRAF-мутации), что позволяет рассчитывать на эффективность таргетной терапии. Большие надежды клиницисты возлагают на МКИ, позволяющие блокировать несколько ключевых киназных триггеров канцерогенеза [17].

В рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании ZETA эффективность продемонстрировал мультикиназный (RET, VEGFR-2, VEGFR-3, EGFR, VEGFR-1) ингибитор вандетаниб [9, 19]. В исследовании принимал участие 331 пациент из 23 стран. 231 пациент получал вандетаниб, остальные – плацебо [4]. Все пациенты были старше 18 лет с нерезектабельным либо метастатическим МРЩЖ. Встречались наследственные и спорадические формы. Другие критерии отбора включали в себя 0–2 балла по шкале ECOG и уровень кальцитонина выше 500 пг/мл [4]. На фоне при-

ема вандетаниба объективный ответ при спорадическом RET-позитивном МРЩЖ зафиксирован в 51,8% случаев, контроль заболевания – в 87% случаев. Биохимическая ремиссия по показателям кальцитонина – 69% случаев, по канцерэмбриональному антигену – 52%, а в группе плацебо только 2% случаев [4]. Зарегистрированы стойкая частичная ремиссия – 20% и стабилизация заболевания более чем на 24 недели – 73% пациентов [4]. Общая безрецидивная выживаемость составила 30,5 месяца [21]. Суммарно выраженное побочное действие, повлиявшее на общее состояние и потребовавшее симптоматической терапии, наблюдалось примерно у 31% пациентов. Среди всех побочных эффектов различной выраженности чаще возникали диарея (56%) и кожные проявления (45%) [4]. Из сердечно-сосудистых побочных явлений – гипертензия – 32% и удлинение интервала QT – 14% пациентов [4]. Редукция дозы потребовалась лишь в 35% случаев (в исследовании кабозантиниба – в 79% случаев) [20]. Во время терапии вандетанибом также необходимо следить за уровнем ТТГ – на фоне лечения он может повышаться. Увеличение дозы левотироксина с  $91 \pm 24$  до  $116 \pm 24$  мкг/м<sup>2</sup>/кг обычно приводит к нормализации уровня ТТГ [17].

Вандетаниб применяли и в ряде других исследований с участием пациентов с МРЩЖ. Речь, в частности, идет об ограниченном исследовании по оценке эффективности вандетаниба 300 мг/сут у пациентов с мутацией RET+/- (по 40 пациентов в каждой группе), рандомизированном двойном слепом исследовании эффективности вандетаниба 150 и 300 мг/сут у пациентов с неоперабельным местнораспространенным и метастатическим МРЩЖ. Кроме того, в стадии набора пациентов находится исследование по применению вандетаниба у детей с синдромами МЭН 2А и МЭН 2Б. Перспективным методом лечения в онкологии считается иммунотерапия. Исследования иммунотерапии МРЩЖ ведутся в нескольких направлениях:

- монотерапия дендритными клетками, тропными к РЭА (прини-

мало участие семь пациентов, у трех из них зарегистрирован объективный ответ, период наблюдения составил 13,1 месяца);

- изучение экспрессии PD-L1 на послеоперационном гистологическом материале 16 пациентов с МРЩЖ. В результате исследования только у одной пациентки выявили PD-L1-позитивные клетки (5%), в остальных случаях реакция негативная;
- оценка эффективности комбинированного воздействия препаратами МКИ с иммуномодулирующим лечением (рекрутированные опухоль-ассоциированные макрофаги, Т-клеточная терапия, применение дендритных клеток) [21–23].

Опубликованных результатов применения иммунопрепаратов (ипилимуаб, пембролизумаб, ниволумаб, авелумаб) в монорежиме и комбинации с другими видами лечения при МРЩЖ на данный момент нет.

Исходя из изложенного, можно сделать вывод, что вандетаниб на сегодняшний день является золотым стандартом лечения пациентов с нерезектабельным местнораспространенным или метастатическим МРЩЖ.

## Результаты

Целесообразность и эффективность МКИ при нерезектабельном местнораспространенном или метастатическом МРЩЖ не вызывают сомнения. При ограниченных возможностях лечения вандетаниб способствует значительному увеличению выживаемости без прогрессирования и характеризуется минимальным количеством побочных эффектов по сравнению с другими МКИ.

Рассмотренный клинический случай иллюстрирует потенциальный благоприятный эффект в отношении отдаленных результатов лечения при назначении вандетаниба при нерезектабельном местнораспространенном или метастатическом МРЩЖ. Показано, что применение вандетаниба более пяти лет позволило не только добиться частичной ремиссии опухолевого процесса, но и продлить жизнь без признаков прогрессирования. ☺

# Время для выбора – время для **ЖИЗНИ**

Остановите прогрессирование  
медуллярного рака щитовидной железы<sup>1</sup>.

У пациентов с нерезектабельным  
местнораспространенным  
или метастатическим МРЩЖ  
**Капрелса®** позволяет:

- увеличить выживаемость  
без прогрессирования до **30,5 мес\***
- достичь контроля над заболеванием  
у **73%** пациентов\*\*
- снизить уровень кальцитонина  
у **69%** пациентов



ТОЛЬКО ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

## Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Капрелса®.

Регистрационный номер: ЛП-002238. Торговое название: Капрелса®. МНН: вандетаниб. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Показания к применению: Нерезектабельный местнораспространенный или метастатический медуллярный рак щитовидной железы. Противопоказания: Повышенная чувствительность к вандетанибу или любому из вспомогательных веществ; врожденный синдром удлинения интервала QT; беременность и период грудного вскармливания; интервал QTc более 480 мс; одновременное применение с другими лекарственными средствами, способными удлинить интервал QTc и/или вызывающие трепетание/мерцание: препараты мышьяка, цизаприд, эритромицин (внутривенно), торемифен, мизоластин, моксифлоксацин, антиаритмические средства IA и III класса; возраст до 18 лет; почечная недостаточность тяжелой степени (клиренс креатинина < 30 мл/мин); печеночная недостаточность. С осторожностью: почечная недостаточность средней степени тяжести (клиренс креатинина ≥ 30 и < 50 мл/мин). Способ применения и дозы: Внутрь по 300 мг 1 раз в сутки (1 таблетка 300 мг или 3 таблетки 100 мг) до прогрессирования или развития непереносимой токсичности, вне зависимости от приема пищи. Побочное действие: Наиболее частыми нежелательными реакциями были диарея, сыпь, тошнота, повышение артериального давления и головная боль. Отмечали случаи развития аритмии желудочковой тахистолитической типа «пируэт», многоформной эритемы, интерстициального заболевания легких (в некоторых случаях с летальным исходом) и синдрома обратимой задней лейкоэнцефалопатии. Ожидается, что у

пациентов с медуллярным раком щитовидной железы, получающих вандетаниб, эти нежелательные явления будут отмечаться нечасто. Очень часто встречающимися (≥ 10%) нежелательными реакциями (НР) были повышение артериального давления; диарея, тошнота, рвота, боли в животе, диспепсия; утомляемость, астения, боль, отек; снижение аппетита, гипокальциемия; бессонница; сыпь и другие кожные реакции, реакции фоточувствительности, головная боль, парестезия, дисгевзия, головокружение; назофарингит, бронхит, инфекции верхних дыхательных и мочевыводящих путей. Часто встречающимися (≥ 1, < 10%) нежелательными реакциями (НР) были удлинение интервала QTc на ЭКГ, ишемические цереброваскулярные явления, гипертонический криз; стоматит, сухость во рту, колит, дисфагия, запор, гастрит, желудочно-кишечное кровотечение; лихорадка; снижение массы тела, повышение активности печеночных ферментов, повышение концентрации креатинина в крови; гипокальциемия, гиперкальциемия, гиперликемия, обезвоживание, гипонатриемия; гипотиреоз; депрессия, тревожность; протеинурия, нефритоз, гематурия, дисурия, почечная недостаточность, учащенное мочеиспускание, императивные позывы к мочеиспусканию; носовое кровотечение, кровохарканье, пневмонит; ладонно-подошвенная эритродизестезия, алопеция, поражение ногтей; нечеткость зрения, помутнение роговицы, конъюнктивит; сухость глаз, нарушения зрения, фотопсия, радужные круги вокруг источника света, глаукома, кератопатия; тремор, летаргия, потеря сознания, нарушения равновесия, нарушения вкуса; пневмония, сенсус, грипп, цистит, синусит, ларингит, фолликулит,

фурункул, грибковые инфекции, пиелонефрит; холелитиаз. Особые указания: Принимая во внимание возможные риски, очень важно назначать терапию вандетанибом только пациентам, которым она объективно показана, а именно пациентам с симптоматически-агрессивным течением заболевания. Форма выпуска: Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг и 300 мг. По 10 таблеток в блистере; по 3 блистера в картонной пачке. Условия отпуска: по рецепту. Держатель регистрационного удостоверения: Дженсайм Европа Б. В., Нидерланды. РУ ЛП-002238 от 19.09.2013, дата переоформления 26.09.2018.

Претензии потребителей направлять по адресу в России: АО «Санофи Россия», 125009, г. Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: (495) 721-14-00. Факс: (495) 721-14-11. www.sanofi.ru

Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению.

GZEA.CAPR.18.12.0628

Представительство АО «Санофи Авентис Групп»

Адрес: 125009, Москва, ул. Тверская, 22.

Тел.: (495) 721-1400. Факс: (495) 721-1411.

www.sanofi.ru

1. Wells SA et al. J Clin Oncol 2012; 30: 134–141. \* На момент анализа медиана ВВП в группе препарата Капрелса® не была достигнута, медиана ВВП рассчитана по модели Вейбулла. \*\* контроль над заболеванием – частичный ответ + стабилизация заболевания в течение ≥ 24 недель. МРЩЖ – медуллярный рак щитовидной железы.



## Литература

1. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2019.
2. Юкальчук Д.Ю., Пономаренко Д.М., Юкальчук Т.Н. и др. Применение вандетаниба при метастатическом медулярном раке щитовидной железы // Эффективная фармакотерапия. 2017. № 20. С. 18–21.
3. Данные организационно-методического отделения Областного онкологического диспансера. Иркутск, 2019.
4. Wells S.A.Jr., Robinson B.G., Gagel R.F. et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial // J. Clin. Oncol. 2012. Vol. 30. № 2. P. 134–141.
5. Hundahl S.A., Fleming I.D., Fremgen A.M., Menck H.R. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985–1995 // Cancer. 1998. Vol. 83. № 12. P. 2638–2648.
6. Roman S., Lin R., Sosa J.A. et al. Prognosis of medullary thyroid carcinoma: demographic, clinical, and pathologic predictors of survival in 1252 cases // Cancer. 2006. Vol. 107. № 9. P. 2134–2142.
7. Modigliani E., Cohen R., Campos J.M. et al. Prognostic factors for survival and for biochemical cure in medullary thyroid carcinoma: results in 899 patients. The GETC Study Group. Groupe d'étude des tumeurs à calcitonine // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 1998. Vol. 48. № 3. P. 265–273.
8. Buzdugă C.M., Costea C.F., Cărăuleanu A. et al. Protean cytological, histological and immunohistochemical appearances of medullary thyroid carcinoma: current updates // Rom. J. Morphol. Embryol. 2019. Vol. 60. № 2. P. 369–381.
9. Fallahi P., Ferrari S.M., Elia G. et al. Evaluating vandetanib in the treatment of medullary thyroid cancer: patient-reported outcomes // Cancer Manag. Res. 2019. Vol. 11. P. 7893–7907.
10. Antonelli A., Fallahi P., Ferrari S.M. et al. RET TKI: potential role in thyroid cancers // Curr. Oncol. Rep. 2012. Vol. 14. № 2. P. 97–104.
11. Drosten M., Pütze B.M. Mechanisms of disease: cancer targeting and the impact of oncogenic RET for medullary thyroid carcinoma therapy // Nat. Clin. Pract. Oncol. 2006. Vol. 3. № 10. P. 564–574.
12. Moura M.M., Cavaco B.M., Pinto A.E., Leite V. High prevalence of RAS mutations in RET-negative sporadic medullary thyroid carcinomas // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2011. Vol. 96. № 5. P. E863–E868.
13. Priya S.R., Draid C.S., Digumarti R., Dandekar M. Targeted therapy for medullary thyroid cancer: a review // Front. Oncol. 2017. Vol. 7. ID 238.
14. Медулярный рак щитовидной железы. Клинические рекомендации. 2020.
15. Martins R.G., Rajendran J.G., Capell P. et al. Medullary thyroid cancer: options for systemic therapy of metastatic disease? // J. Clin. Oncol. 2006. Vol. 24. P. 1653–1655.
16. American Thyroid Association Guidelines Task Force; Kloos R.T., Eng C. et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association // Thyroid. 2009. Vol. 19. № 6. P. 565–612.
17. Румянцев П.О., Румянцева У.В. Таргетная терапия вандетанибом медулярного рака щитовидной железы у детей и подростков // Онкопедиатрия. 2015. Т. 2. № 2. С. 115–120.
18. Jasim S., Ozsari L., Habra M.A. et al. Multikinase inhibitors use in differentiated thyroid carcinoma // Biologics. 2014. Vol. 8. P. 281–291.
19. Schlumberger M., Elisei R., Müller S. et al. Overall survival analysis of EXAM, a phase III trial of cabozantinib in patients with radiographically progressive medullary thyroid carcinoma // Ann. Oncol. 2017. Vol. 28. № 11. P. 2813–2819.
20. Milling R.V., Grimm D., Krüger M. et al. Pazopanib, cabozantinib, and vandetanib in the treatment of progressive medullary thyroid cancer with a special focus on the adverse effects on hypertension // Int. J. Mol. Sci. 2018. Vol. 19. № 10. P. 3258.
21. Cabanillas M.E., Ryder M., Jimenez C. Targeted therapy for advanced thyroid cancer: kinase inhibitors and beyond // End. Rev. 2019. Vol. 40. № 6. P. 1573–1604.
22. Bongiovanni M., Rebecchini C., Saggiotti C. et al. Very low expression of PD-L1 in medullary thyroid carcinoma // Endocr. Relat. Cancer. 2017. Vol. 24. № 6. P. L35–L38.
23. Schott M., Seissler J., Lettmann M. et al. Immunotherapy for medullary thyroid carcinoma by dendritic cell vaccination // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001. Vol. 86. № 10. P. 4965–4969.

### Vandetanib for Medullary Thyroid Cancer

K.V. Tolmachyov, D.Yu. Yukalchuk, M.V. Mirochnik, L.Ye. Ivanova, U.K. Masnikova

Irkutsk Regional Oncological Dispensary

Contact person: Konstantin V. Tolmachyov, mako-tolmachevs@mail.ru

*The article presents a clinical case illustrating the effectiveness of vandetanib in progressive medullary thyroid cancer. The incidence of thyroid cancer is increasing every year. Accordingly, the number of patients in need of effective systemic therapy is increasing. The low effectiveness and high toxicity of standard chemotherapy requires the search for new treatment methods. Knowledge of key points and signaling pathways of carcinogenesis gives clinicians the hope for good results from the use of targeted therapy. The multi-kinase inhibitor vandetanib showed high efficacy and low toxicity. To date, vandetanib at a dose of 300 mg/day is recommended as a therapy for unresectable locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer.*

**Key words:** progressive medullary thyroid cancer, targeted therapy, multi-kinase inhibitor, vandetanib

# Онлайн-школа, онлайн-семинар, вебинар



Агентство «Медфорум» ведет трансляции на <https://umedp.ru/online-events/> из видеостудий и подключает спикеров дистанционно (из рабочего кабинета, дома). По всем основным направлениям медицины мы создаем интегрированные программы, используя собственные ресурсы и привлекая лучшую экспертизу отрасли.



## Преимущества



**Качественная аудитория – в нашей базе действительно врачи** – более 100 тыс. контактов из всех регионов РФ. Источники контактов – регистрация на врачебных конференциях, регистрация на сайте с загрузкой скана диплома, подписки на научные журналы



**Таргетированная рассылка** – выбор врачей для приглашения по специальности, узкой специализации и региону



**Собственная оборудованная видеостудия** в Москве



**Качество подключений** к трансляции на неограниченное число участников



**Обратная связь с аудиторией** – текстовые комментарии (чат) во время трансляции для вопросов спикеру. Ответы в прямом эфире



**Учет подключений к просмотру и итоговая статистика**



**Запись видео публикуется** на <https://umedp.ru/> – портале с высокой посещаемостью (открытая статистика Яндекс.Метрики – 12 000 посетителей в день)



МЕДИЦИНСКИЙ  
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ  
UMEDP.RU



Диалог  
с экспертом



1000+  
онлайн-участников

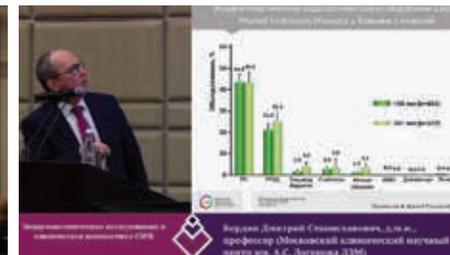


Изображения в 2 окна  
(презентация, спикер)



700+  
просмотров записи  
вебинара на YouTube

## Еще больше возможностей предложим по вашему запросу



Технический организатор ООО «Медфорум»,  
телефон (495) 234-07-34

[www.medforum-agency.ru](http://www.medforum-agency.ru)  
[info@medforum-agency.ru](mailto:info@medforum-agency.ru)





<sup>1</sup> Республиканский  
клинический  
онкологический  
диспансер, г. Уфа

<sup>2</sup> Башкирский  
государственный  
медицинский  
университет, г. Уфа

# Лечение метастатической меланомы кожи с мутацией в гене BRAF V600E

К.В. Меньшиков, к.м.н.<sup>1,2</sup>, А.В. Султанбаев, к.м.н.<sup>1</sup>, Ш.И. Мусин, к.м.н.<sup>1</sup>,  
К.Т. Ахметгареева<sup>2</sup>, И.А. Меньшикова, к.м.н.<sup>2</sup>

Адрес для переписки: Константин Викторович Меньшиков, kmenshikov80@bk.ru

Для цитирования: Меньшиков К.В., Султанбаев А.В., Мусин Ш.И. и др. Лечение метастатической меланомы кожи с мутацией в гене BRAF V600E // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 33. С. 46–50.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-33-46-50

*Меланома кожи (МК) является одной из наиболее агрессивных злокачественных опухолей. Во всем мире наблюдается рост заболеваемости меланомой. В настоящее время результаты фундаментальных исследований изменили понимание молекулярно-генетических механизмов развития заболевания. Наиболее изученная онкогенная мутация при МК – BRAF, кодирующая серин-треонин протеинкиназу, которая в свою очередь действует в MAPK-пути RAS – RAF – MEK – ERK. Мутация BRAF ассоциируется с неблагоприятным прогнозом при МК. В настоящее время таргетная терапия генерализованной МК признана одним из эффективных методов лечения. Двойное ингибирование сигнального пути MAPK, которое достигается при одновременном использовании ингибиторов BRAF и MEK, характеризуется более высокой эффективностью по сравнению с ингибитором BRAF в монорежиме. В статье приведен клинический случай лечения генерализованной МК. Пациентка неоднократно оперирована по поводу метастатической МК. Четырежды заболевание прогрессировало на фоне терапии дакарбазином и интерфероном. Выявлена активирующая мутация в экзоне гена BRAF типа V600E. После прогрессирования заболевания пациентке проводилась комбинированная терапия кобиметинибом и вемурафенибом. Частичный ответ сохраняется более 22 месяцев. Представленный клинический случай демонстрирует возможности таргетной терапии генерализованной меланомы.*

**Ключевые слова:** меланома, BRAF-мутация, хирургическое лечение, таргетная терапия, BRAF-ингибиторы, MEK-ингибиторы

## Введение

Меланома кожи (МК) является одной из наиболее агрессивных злокачественных опухолей. На долю меланомы в структуре всех злокачественных новообразований приходится всего 4% [1, 2]. Однако в группе злокачественных опухолей кожи 90% смертей обусловлены меланомой [3]. Во всем мире наблюдается рост заболеваемости меланомой.

В настоящее время результаты фундаментальных исследований изменили понимание молекулярно-генетических механизмов развития заболевания.

Самая изученная онкогенная мутация при МК – BRAF, кодирующая серин-треонин протеинкиназу, которая в свою очередь действует в MAPK-пути RAS – RAF – MEK – ERK. BRAF – это человеческий ген, ответственный за производство белка B-Raf, участвующий в передаче сигналов о прямом

росте клеток [4]. Ген BRAF расположен на длинном плече 7-й хромосомы и состоит из 18 экзонов. Передача сигналов MAPK включает активацию RAS ГТФазы, которая позволяет RAS связывать и активизировать RAF сложной последовательностью событий. Сигнальный каскад завершается фосфорилированием MEK и активированием ERK1 и ERK2 MAPKs, которые затем перемещаются к ядру и регулируют транскрипционные факторы. Частота мутаций в гене BRAF при МК, по данным разных авторов, колеблется от 30–40 до 70%. Наиболее распространенной (69–94% случаев) разновидностью BRAF-мутаций является V600E – замена валина глутамином в 600-м кодоне. Эта мутация считается наиболее распространенной. Мутация V600K встречается в 5–10% случаев. Мутации V600D и V600R выявляются крайне редко [5].

Мутация BRAF у пациентов с МК ассоциируется с неблагоприятным прогнозом. У таких пациентов заболевание характеризуется более агрессивным течением, чем у BRAF-негативных пациентов. Следует также отметить более молодой возраст пациентов, более высокий риск метастазирования в центральной нервной системе при наличии BRAF-мутации [6, 7].

Важным механизмом развития МК является сигнал MEK. Путь RAS – RAF – MEK – ERK активируется широким спектром ростовых факторов и цитокинов, действующих через рецепторы тирозинкиназ. MEK 1 и 2 относятся к типичным протеинам подсемейства MEK [8]. Несмотря на то что мутации MEK 1/2 обнаруживаются редко, постоянно активный MEK выявляется более чем в 30% клеток первичной опухоли [9].



В рандомизированных клинических исследованиях селективные ингибиторы BRAF вемурафениб и дабрафениб продемонстрировали клиническую эффективность у пациентов с метастатической МК с наличием BRAF-мутации по сравнению с химиотерапией [10]. Результаты последних исследований показали, что двойное ингибирование сигнального пути MAPK, которое достигается при одновременном использовании ингибиторов BRAF и MEK, характеризуется более высокой эффективностью по сравнению с ингибитором BRAF в монорежиме. В исследовании BRIM7 применение комбинации кобиметиниба и вемурафениба предупреждало развитие резистентности опухоли к монотерапии BRAF-ингибиторами и обеспечивало длительный контроль заболевания [11, 12]. На фоне комбинированной терапии кобиметинибом и вемурафенибом отмечались улучшение общей выживаемости (ОВ) и выраженная противоопухолевая активность у BRAF-положительных пациентов без предшествующего применения ингибиторов BRAF (рис. 1).

Использование комбинации «кобиметиниб и вемурафениб» позволяет достигать длительного контроля заболевания и значительного увеличения ОВ (рис. 2). Медиана ОВ в группе комбинации кобиметиниба и вемурафениба составила 22,5 месяца, в группе вемурафениба в монорежиме – 17,4 месяца [13].

Длительное наблюдение за пациентами в исследовании 1b фазы BRIM7 показало, что у BRAF-положительных пациентов с метастатической меланомой, ранее не получавших монотерапию BRAF-ингибиторами, при старте терапии с комбинации вемурафениба и кобиметиниба показатель ОВ стабилизировался на уровне 39,2% на четвертом и пятом годах наблюдения [5]. При этом частота общего ответа (ЧОО) достигла 88%. Медиана ОВ составила 28,5 месяца по сравнению с 8,3 месяца в подгруппе пациентов, ранее получавших монотерапию BRAF-ингибиторами, выживаемость без прогрессирования (ВБП) – 13,7 и 2,8 месяца соответственно, что говорит о преимуществе комбинации на старте терапии.

В регистрационном исследовании III фазы соBrim медиана ОВ в группе комбинированной терапии составила 22,5 (20,3–28,8) месяца, четырехлетняя выживаемость – 34,2%, пятилетняя ОВ – 30,8% среди всех пациентов (n = 247),

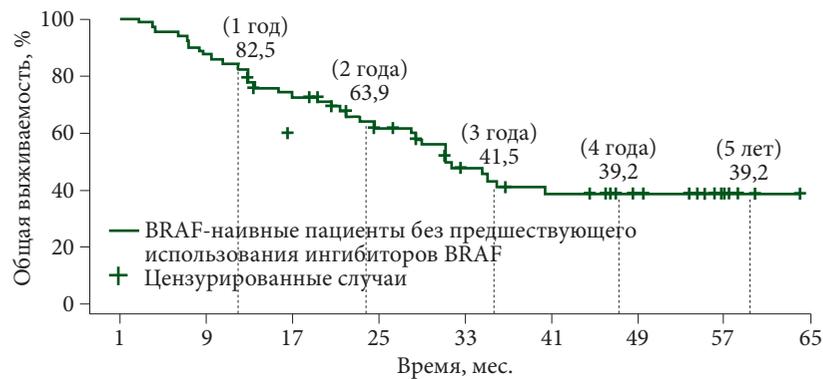


Рис. 1. Общая выживаемость в исследовании BRIM7

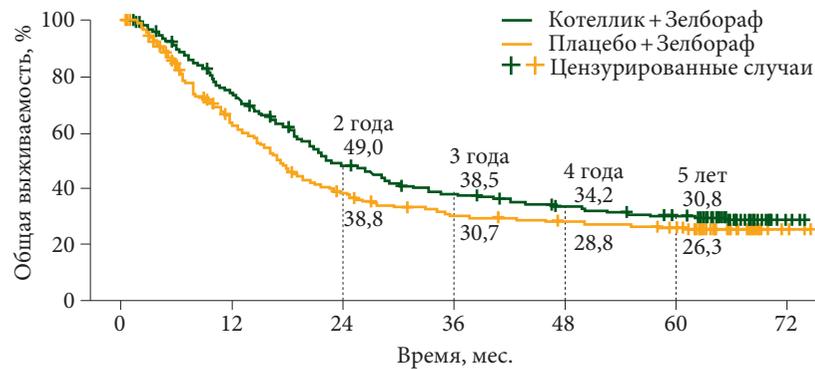


Рис. 2. ОВ в группах комбинаций «кобиметиниб + вемурафениб» и «вемурафениб + плацебо»

включенных в исследование [6]. Показатели ОВ были выше у пациентов с нормальным уровнем лактатдегидрогеназы (ЛДГ) (n = 131): медиана ОВ достигла 38,5 месяца по сравнению с 14,8 месяца у пациентов с повышенным уровнем ЛДГ (n = 112). Пятилетняя ОВ составила 43 и 16% соответственно. При этом ЧОО достигла 70% при полном ответе у 21% пациентов.

Показатель пяти- и четырехлетней ВБП составил 17 и 14% среди всех пациентов, включенных в исследование. Показатели ВБП были выше у пациентов с нормальным уровнем ЛДГ (n = 131): медиана ВБП составила 15,0 месяца по сравнению с 8,6 месяца у пациентов с повышенным уровнем ЛДГ (n = 112), пятилетняя ВБП – 18 и 7% соответственно.

Таким образом, комбинированная терапия «Зелбораф (вемурафениб) + Котеллик (кобиметиниб)» позволяет добиться быстрого ответа на терапию у пациентов с высокой скоростью прогрессирования заболевания, обеспечивая контроль заболевания почти у 90% пациентов (по данным исследования соBRIM), улучшает ВБП и ОВ у пациентов с метастатической МК.

### Клинический случай

В 2006 г. в возрасте 48 лет пациентка получила комплексное лечение по поводу рака молочной железы. 2 февраля 2006 г. выполнена радикальная мастэктомия по Маддену слева. Гистология: низкодифференцированная аденокарцинома. В четырех лимфатических узлах выявлены метастазы аденокарциномы. Установлен диагноз рака левой молочной железы T3N1M0, стадия IIIA. Проведен курс адьювантной химиотерапии в режиме CAF, впоследствии лучевая терапия – суммарная очаговая доза (СОД) 50 Гр на послеоперационный рубец, СОД 36–44 Гр на пути лимфооттока. Для достижения овариальной супрессии использован лучевой метод – СОД 12 Гр на яичники. В течение двух лет пациентка получала адьювантную гормонотерапию ингибиторами ароматазы. В настоящее время данных о рецидиве и прогрессировании заболевания нет, отмечается стойкая ремиссия.

25 июня 2014 г. в возрасте 56 лет пациентке проведено иссечение пигментной опухоли кожи передней брюшной стенки: морфологически – внутридермальный невус, диагноз меланомы не



Рис. 3. Метастазы в легких

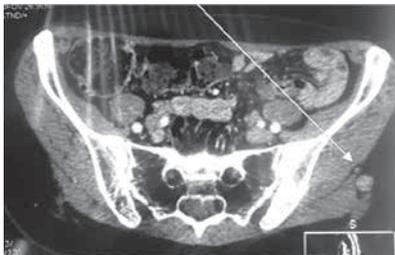


Рис. 4. Метастаз в мягких тканях



Рис. 5. Очаги в легких не определяются

установлен. Пациентка находилась под наблюдением по месту жительства, но в начале 2016 г. обнаружила увеличенный паховый лимфоузел справа.

19 февраля 2016 г. выполнено иссечение пахового лимфоузла слева, морфологически – метастаз беспигментной меланомы. Микропрепараты после иссечения невуса кожи передней брюшной стенки пересмотрены, диагноз верифицирован: пигментная меланома на фоне внутридермального невуса, толщина опухоли по Бреслоу более 3,0 мм, 4-й уровень инвазии по Кларку. Установлен диагноз: меланома кожи передней брюшной стенки pT3bN1bM0, стадия II.

Данные позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии (ПЭТ-КТ) от 10 марта 2016 г.: генерализации заболевания не выявлено. Пациентке проведен курс лучевой терапии на паховые лимфоузлы справа СОД 50 Гр с учетом ранее радикальной операции. С апреля 2016 г. по июнь 2017 г. проводилась терапия

### Ответ опухоли на терапию

Локализация	Дата		
	05.10.2018	11.06.2019	12.12.2019
Легкие	23 × 17 мм	11 × 14 мм	4 × 10 мм
Левый надпочечник	17 × 16 мм	16 × 14 мм	15 × 12 мм
Левая подвздошная область	10 × 10 мм	0 × 0 мм	0 × 0 мм
Сумма (% изменения)	93 мм	55 мм (-41)	41 мм (-56)

интерфероном (ИФН) альфа-2b 5 млн МЕ три раза в неделю, подкожно.

С 2017 г. отмечалось прогрессирование заболевания – рост метастатической опухоли в мягких тканях брюшной стенки. 18 августа 2017 г. выполнено иссечение метастатической опухоли в подкожной жировой клетчатке передней брюшной стенки. Морфологически – метастаз пигментной меланомы в подкожной жировой клетчатке.

С сентября 2017 г. по январь 2018 г. проводилась терапия дакарбазином и ИФН альфа-2b. На фоне проводимой терапии зарегистрировано прогрессирование заболевания – метастаз в мягких тканях по задней поверхности левого плеча.

7 марта 2018 г. экстирпация опухоли мягких тканей левого плеча. Морфологически – метастаз меланомы.

С марта по сентябрь 2018 г. проводилась терапия ИФН альфа-2b 6 млн МЕ три раза в неделю, подкожно. На фоне лечения зафиксировано очередное прогрессирование – метастаз в области послеоперационного рубца, в мягких тканях по задней поверхности левого плеча.

6 сентября 2018 г. выполнено широкое иссечение метастатической опухоли мягких тканей левого плеча. Проведена КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза. Генерализация заболевания: множественные метастазы в легких, медиастинальных лимфоузлах, левом надпочечнике, по брюшине в левой подвздошной области, подкожно-жировой клетчатке грудной клетки и левой ягодичной области, в надключичных лимфоузлах справа (рис. 3 и 4). Проведено молекулярно-генетическое исследование, выявлено наличие мутации гена BRAF V600E (с.1299T>A) (NM\_004333).

На момент начала комбинированной терапии вемурафенибом и кобиметинибом в сентябре 2018 г. возраст пациентки составлял 61 год. Диагноз: первично множественный метастатический рак левой молочной железы T3N1M0, стадия IIIA, гр. III. Ремиссия. Меланома кожи передней брюшной стенки T3bN1M1,

стадия II, кл. гр. IV, метастазы в паховом лимфоузле справа, мягких тканях левого плеча, легких, медиастинальных лимфоузлах, левом надпочечнике, по брюшине в левой подвздошной области, подкожно-жировой клетчатке грудной клетки и левой ягодичной области, надключичных лимфоузлах справа.

Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь 2-й степени, риск сердечно-сосудистых осложнений 3. Хронический панкреатит, ремиссия. Хронический гастрит, ремиссия. Мочекаменная болезнь. Хронический пиелонефрит, стадия ремиссии. Лимфостаз левой верхней конечности 2-й степени с 2006 г.

Статус по ECOG – 1 балл, жалобы на слабость 1–2-й степени, уровень ЛДГ 155 ЕД/л, снижение трудоспособности. Сумма таргетных очагов 93 мм.

В сентябре 2018 г. пациентка начала комбинированную терапию вемурафенибом 1920 мг/сут (960 мг (четыре таблетки по 240 мг) два раза в сутки) и кобиметинибом 60 мг/сут (три таблетки по 20 мг). На контрольных обследованиях (декабрь 2019 г.) сумма таргетных очагов последовательно уменьшилась до 55 и 41 мм. Зарегистрирован частичный ответ, который сохраняется до настоящего времени (таблица).

Общий статус пациентки с некоторой положительной динамикой, сохраняются жалобы на слабость 1-й степени, ECOG – 1 балл, трудоспособность восстановлена полностью. Уровень ЛДГ на фоне проводимой терапии остается в пределах нормы.

Данные контрольной КТ в июле 2020 г.: сумма измеримых очагов 23 мм. Уменьшение от исходного – 75%. Новых очагов нет. Сохраняется частичный ответ (рис. 5 и 6).

Из нежелательных явлений в течение первых двух курсов терапии отмечались кожная токсичность 2-й степени, артралгия 2-й степени, головная боль 1-й степени, эпизоды диареи 1-й степени. Данные нежелательные явления не потребовали редукции доз и отмены препаратов, разрешились после двух месяцев терапии.



# ВМЕСТЕ СИЛЬНЕЕ



**Комбинированная терапия  
КОТЕЛЛИК® + Зелбораф®  
в 1-й линии терапии:  
долгосрочный контроль  
BRAF+ метастатической  
меланомы**

- Клиническая эффективность комбинации подтверждена у ~90% больных<sup>1</sup>
- Более высокая медиана выживаемости без прогрессирования (по сравнению с другой таргетной комбинацией и иммунотерапией)<sup>1-11</sup>
- Долговременный контроль заболевания (ОВ до 5 лет у каждого 3-го пациента)<sup>11</sup>

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Зелбораф®. Показания к применению: Неоперабельная или метастатическая меланوما с BRAF V600 мутацией у взрослых пациентов. Болезнь Эрлгейма-Честера (БЭЧ) с BRAF V600 мутацией у взрослых пациентов. Противопоказания: Повышенная чувствительность к вемурафенибу и к другим компонентам препарата в анамнезе. Беременность и период грудного вскармливания. Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения не установлены). Не поддающиеся коррекции нарушения водно-электролитного баланса (в том числе баланса магния), синдром удлиненного интервала QT, прием лекарственных препаратов, способствующих удлинению интервала QT, коррегированный интервал QT (QTc) >500 мс до начала терапии. Тяжелая степень почечной и печеночной недостаточности. С осторожностью: Одновременный прием с варфаринем, мощными ингибиторами и индукторами изофермента CYP3A4, глюкортикоидов и/или транспортных белков (включая P-гликопротеин), лекарственными препаратами, являющимися субстратами изофермента CYP1A2. Следует соблюдать осторожность при совместном применении вемурафениба и субстратов изофермента CYP2C8 с узким терапевтическим диапазоном. Побочное действие: Наиболее частыми нежелательными реакциями (>30%) при применении вемурафениба были артралгия, утомляемость, сыпь, реакция фотосенсибилизации, тошнота, диарея, алопеция, зуд, головная боль, рвота, гиперкератоз и папиллома кожи. Наиболее частыми (>5%) нежелательными реакциями 3 степени тяжести были плоскоклеточная карцинома кожи, кератоантонома, сыпь, артралгия и повышение активности гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ). Доброкачественные, злокачественные и неопухолевые новообразования (включая кисты и полипы) очень часто – плоскоклеточная карцинома кожи, себорейный кератоз, папиллома кожи, кератоантонома; часто – базальноклеточный рак, новые первичные меланомы; нечасто – плоскоклеточная карцинома неопухолевой локализации. Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень часто – снижение аппетита, снижение массы тела. Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – головная боль, дисгевзия (искажение вкусовых восприятий), периферическая нейропатия, головокружение; часто – паралич лицевого нерва. Нарушения со стороны органа зрения: часто – зуд, включая ирит, иридоциклит; нечасто – окклюзия вен сетчатки. Нарушения со стороны сердца: часто – удлинение интервала QT. Нарушения со стороны сосудов: часто – васкулит. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: очень часто – кашель. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – диарея, рвота, тошнота, запор. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто – реакция фотосенсибилизации, актиничный кератоз, сыпь, макуло-папулезная сыпь, зуд, гиперкератоз, эритема, алопеция, сухость кожи, солнечный ожог, синдром ладонно-подошвенной эритродисестезии, фолликулярный кератоз; часто – папулезная сыпь, панникулит, включая узловатую эритему, фолликулит; нечасто – токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона. Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной тканей: очень часто – артралгия, миалгия, боли в конечностях, костно-мышечная боль, боли в спине, артрит; нечасто – контрактура Дюпюитрена. Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований: очень часто – повышение активности гамма-глутамилтрансферазы\*\*\*, повышение концентрации креатинина (в том числе в 1/2% случаев 3 или 4 степени тяжести); часто – повышение активности АЛТ\*\*, щелочной фосфатазы\*, повышение концентрации билирубина\*, нечасто – повышение активности АСТ\*\*. Прочие: очень часто – утомляемость, диаррhea, периферические отеки, астения, 1-3 степени тяжести, 1-3 или 4 степени тяжести, 1-4 степени тяжести. Регистрационное удостоверение: ЛП-003464 от 08.06.2020 г. Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению вемурафениба.

О нежелательных реакциях при применении препаратов Котеллик® и Зелбораф®, а также в случае наступления беременности во время лечения препаратами Котеллик® и Зелбораф® или в течение 3 месяцев после последней дозы препарата просим немедленно сообщить об этом в группу безопасности лекарственных средств Рош по телефону +7 (495) 229-29-27, через сайт [www.roche.ru](http://www.roche.ru) или по электронной почте [moscow.ds@roche.com](mailto:moscow.ds@roche.com)

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Котеллик®. Показания к применению: Неоперабельная или метастатическая меланوما с BRAF V600 мутацией у взрослых пациентов в комбинации с вемурафенибом. Противопоказания: Повышенная чувствительность к кобиметинибу и к другим компонентам препарата. Беременность и период грудного вскармливания. Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения не установлены). Одновременный прием с мощными и умеренными индукторами изофермента CYP3A и мощными ингибиторами изофермента CYP3A. Тяжелые нарушения функции почек. С осторожностью: Одновременный прием с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A. Недостаточность лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. Побочное действие: У пациентов с поздними стадиями меланомы с BRAF V600 мутацией при применении кобиметиниба в комбинации с вемурафенибом медиана времени до появления первых нежелательных явлений ≥3 степени составила 0,6 месяца. Ниже представлены нежелательные реакции (всех степеней), зарегистрированные при применении кобиметиниба в комбинации с вемурафенибом. Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень часто – анемия. Нарушения со стороны органа зрения: очень часто – серозная ретинопатия (включая явления хориоретиниопатии и отслоения сетчатки), как показатель серозной ретинопатии), снижение остроты зрения; часто – расстройство зрения. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – диарея, тошнота, рвота, стоматит. Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто – пирексия, озноб. Нарушения со стороны обмена веществ и питания: часто – обезвоживание, гипонатриемия, гипонатриемия, гипергликемия. Доброкачественные, злокачественные и неопухолевые новообразования (включая кисты и полипы): часто – базальноклеточный рак, конная плоскоклеточная карцинома, кератоантонома. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто – фоточувствительность (включая реакции фоточувствительности, солнечные ожоги, солнечный дерматит, актинический эластоз), сыпь, макуло-папулезная сыпь, акнеформный дерматит, гиперкератоз. Нарушения со стороны сосудов: очень часто – повышение артериального давления, вазотензия. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто – пневмония. Лабораторные и инструментальные данные: очень часто – повышение активности креатининфосфокиназы (КФК), повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), повышение активности аспаратаминотрансферазы (АСТ), повышение активности гамма-глутамилтранспептидазы, повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ), гипонатриемия, гипонатриемия, гипонатриемия, гипонатриемия, повышение концентрации креатинина, лимфоцитоз, тромбоцитопения, повышение концентрации билирубина; часто – снижение фракции выброса. Регистрационное удостоверение: ЛП-003464 от 19.05.2020 г. Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению кобиметиниба.

Список литературы: 1. McArthur GA, et al. Presented at: 2019 Society for Melanoma Research Congress; November 20-23, 2019; Salt Lake City, USA. 2. Larkin J et al. N Engl J Med. 2014;371:1867-1876. 3. Ascierto PA, et al. Lancet Oncol. 2014;17:1248-1260. 4. Dreño B, et al. Ann Oncol. 2017;28:1137-1144. 5. Robert C, et al. N Engl J Med. 2015;372:320-330. 6. Ascierto et al. JAMA Oncol. 2018 Oct 25. 7. Schachter et al. Lancet. 2017 Oct 21;390(10105):1853-1862. 8. Robert et al. The Lancet Oncology. Volume 20, issue 9, p1229-1231, September 01, 2019. 9. Larkin et al. N Engl J Med 2019; 381:1535-1546. 10. Long et al. Presented at: the 16th International Society for Melanoma Research Congress; November 20-23, 2019; Salt Lake City, UT. 11. Robert et al. N Engl J Med. 2019 Aug 15;381(7):626-636.

ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

M-RU-00000170 Июль 2020

АО «Рош-Москва»  
107045, Россия, г. Москва  
Трубная площадь, дом 2  
Помещение I, этаж 1, комната 42  
МФК «Галерея Неглинная»  
Тел.: +7 (495) 229-29-99  
[www.roche.ru](http://www.roche.ru)

Реклама

**КОТЕЛЛИК®** | **Зелбораф®**  
кобиметиниб | вемурафениб

**ПРОДЛЕВАЯ ЖИЗНЬ ПАЦИЕНТОВ**



**Рис. 6. Метастатический очаг в мягких тканях не определяется**

### Заключение

Назначение комбинированной таргетной терапии вемурафенибом и кобиметинибом привело к стабилизации, сохраняющейся на протяжении более 22 месяцев. В настоящее время частичный ответ сохраняется, наблюдается уменьшение таргетных очагов на 75%.

Комбинированная терапия продемонстрировала удовлетворительный

профиль переносимости у пациентки с коморбидной патологией и двумя злокачественными новообразованиями самостоятельных (первичных) множественных локализаций.

Нежелательные явления, связанные с терапией, были краткосрочными и не повлияли на качество жизни пациентки. ☺

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Литература

1. Garbe C., Peris K., Hauschild A. et al. Diagnosis and treatment of melanoma: European consensus-based interdisciplinary guideline // Eur. J. Cancer. 2010. Vol. 46. № 2. P. 270–283.
2. Bowden G.T. Prevention of non-melanoma skin cancer by targeting ultraviolet-B-light signaling // Nat. Rev. Cancer. 2004. Vol. 4. № 1. P. 23–35.
3. Society AC. Cancer Facts and Figures 2018. Atlanta, GA: American Cancer Society, 2018.
4. Sthanandam G., Kolch W., Duh F.M., Rapp U.R. Complete coding sequence of a human B-raf cDNA and detection of B-raf protein kinase with isozyme specific antibodies // Oncogene. 1990. Vol. 5. № 12. P. 1775–1780.
5. Davies H., Bignell G.R., Cox C. et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer // Nature. 2002. Vol. 417. № 6892. P. 949–954.
6. Cheng L., Lopez-Beltran A., Massari F. et al. Molecular testing for BRAF mutations to inform melanoma treatment decisions: a move toward precision medicine // Mod. Pathol. 2018. Vol. 31. № 1. P. 24–38.
7. Меньшиков К.В., Султанбаев А.В., Пушкарев А.В. и др. Клинический случай лечения распространенной меланомы вульвы // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 11. С. 58–64.
8. Akinleye A., Furqan M., Mukhi N. et al. MEK and the inhibitors: from bench to bedside // J. Hematol. Oncol. 2013. Vol. 6. ID 27.
9. Hoshino R., Chatani Y., Yamori T. et al. Constitutive activation of the 41-/43-kDa mitogen-activated protein kinase signaling pathway in human tumors // Oncogene. 1999. Vol. 18. № 3. P. 813–822.
10. Chapman P.B., Hauschild A., Robert C. et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 364. № 26. P. 2507–2516.
11. Daud A., Pavlick A.C., Ribas A. et al. Extended follow-up results of a phase 1B study (BRIM7) of cobimetinib (C) and vemurafenib (V) in BRAF-mutant melanoma // J. Clin. Oncol. 2016. Vol. 34. № 15. Suppl. Abstr. 9510.
12. Daud A., Pavlick A., Ribas A. et al. Extended 5-year follow-up results of a phase 1b study (BRIM7) of cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAFV600-mutated melanoma. Presented at the Society for Melanoma Research Congress. Brisbane (Australia), 2017.
13. McArthur G.A. Cobimetinib/vemurafenib OS benefit sustained at 5 years in BRAF+ melanoma. Presented at Society for Melanoma Research Congress. Salt Lake City, USA, 2019.

### Treatment of Metastatic Skin Melanoma with Mutation in the BRAF V600E Gene

K.V. Menshikov, PhD<sup>1,2</sup>, A.V. Sultanbayev, PhD<sup>1</sup>, Sh.I. Musin, PhD<sup>1</sup>, K.T. Akhmetgareyeva<sup>2</sup>, I.A. Menshikova, PhD<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Bashkir State Medical University, Ufa

<sup>2</sup> Republican Clinical Oncological Dispensary, Ufa

Contact person: Konstantin V. Menshikov, kmenshikov80@bk.ru

*Skin melanoma (MC) is one of the most aggressive malignant tumors. Worldwide, there is an increase in the incidence of melanoma. Currently, the results of basic research have changed the understanding of the molecular and genetic mechanisms of disease development. The most studied oncogenic mutation in MK – BRAF encoding serine-threonine protein kinase, which in turn acts in the MAPK pathway RAS – RAF – MEK – ERK. BRAF mutations are associated with an unfavorable prognosis in MC. Currently targeted therapy of generalized MC is recognized as one of the most effective methods of treatment. Double inhibition of the MARK signaling pathway, which is achieved by simultaneous use of BRAF and MEK inhibitors, is characterized by higher efficiency compared to the BRAF inhibitor in the single mode. The article presents a clinical case of treatment of generalized MC. The patient was repeatedly operated on for metastatic MC. The disease progressed four times on the background of treatment with dacarbazine and interferon. The activating mutation in the EXON of the BRAF gene type V600E was found. After the disease progressed, the patient received combination therapy with cobimetinib and vemurafenib. A partial response has been kept for more than 22 months. This clinical case demonstrates the possibilities of targeted therapy of generalized melanoma.*

**Key words:** melanoma, BRAF mutation, surgical treatment, targeted therapy, BRAF-inhibitors, MEK-inhibitors

НОВОСТИ  
СТАТЬИ  
ЖУРНАЛЫ  
МЕРОПРИЯТИЯ  
ВИДЕО  
ПРЕСС-РЕЛИЗЫ  
ОНЛАЙН-МЕДИА



umedp.ru

## Медицинский портал для врачей

Акушерство  
и гинекология  
Аллергология  
и иммунология  
Анестезиология  
и реаниматология  
Гастроэнтерология  
Дерматовенерология  
Инфекционные  
болезни  
Кардиология  
Неврология  
Онкология  
Организация  
здравоохранения  
Оториноларингология  
Офтальмология  
Педиатрия  
Психиатрия  
Пульмонология  
Ревматология  
Терапия  
Урология  
Эндокринология

**uMEDp**  
(Universal Medical Portal) создан при участии ведущих экспертов различных областей медицины, много лет сотрудничающих с издательским домом «Медфорум». Собранные в рамках издательских проектов научно-медицинские материалы стали отправной точкой в развитии сетевого ресурса.

**5105**  
**статей**

*Информация на сайте uMEDp носит научный, справочный характер, предназначена исключительно для специалистов здравоохранения.*

*uMEDp – медицинский портал для врачей, объединяющий информацию о современных решениях для практики. Статьи экспертов по основным специальностям, обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости, видеоматериалы (в прямой трансляции или записи) составляют основное содержание портала.*



# Возможности и перспективы лекарственной терапии плоскоклеточного рака кожи: обзор литературы и собственные наблюдения

К.В. Орлова, к.м.н., Н.Н. Петенко, к.м.н., Л.В. Демидов, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Кристина Вячеславовна Орлова, k.orlova@ronc.ru

Для цитирования: Орлова К.В., Петенко Н.Н., Демидов Л.В. Возможности и перспективы лекарственной терапии плоскоклеточного рака кожи: обзор литературы и собственные наблюдения // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 33. С. 52–57.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-33-52-57

*Плоскоклеточный рак (ПКР) кожи – злокачественная опухоль кожи, происходящая из эпителиальных клеток (кератиноцитов) эпидермиса кожи и/или эпидермиса волосяных фолликулов. ПКР кожи считается вторым по распространенности раком кожи после базально-клеточного рака среди всех немеланомных опухолей кожи. В целом на распространенные формы болезни (метастатическую и местнораспространенную неоперабельную форму) приходится от 5 до 20%. Единственной терапевтической опцией в таком случае является системная лекарственная терапия, которая в ряде случаев может быть дополнена лучевой терапией. При ПКР кожи отмечается экспрессия лиганда программированной гибели (PD-L1) на поверхности опухолевых клеток (особенно в опухолях высокого риска – у пациентов с рецидивом ПКР, метастазами в лимфатических узлах), что предполагает возможную чувствительность к лекарственной терапии анти-PD1-ингибиторами. В статье представлен обзор данных литературы, а также клинический случай лечения пациента с метастатической формой ПКР с использованием анти-PD1-ингибитора.*

**Ключевые слова:** плоскоклеточный рак кожи, анти-PD1, химиотерапия

## Обзор данных литературы

Плоскоклеточный рак (ПКР) кожи – злокачественная опухоль кожи, происходящая из эпителиальных клеток (кератиноцитов) эпидермиса кожи и/или эпидер-

миса волосяных фолликулов. ПКР кожи считается вторым по распространенности злокачественным новообразованием после базально-клеточного рака (БКР) среди всех немеланомных опухо-

лей кожи [1–5]. Несмотря на высокую заболеваемость, в большинстве случаев ПКР кожи удается излечить хирургическим путем [6]. Частота регионарного метастазирования составляет около 10–15% и зависит от локализации и размеров первичного очага. Отдаленное метастазирование встречается редко, однако чаще, чем отдаленное метастазирование при БКР кожи.

Согласно результатам когортного ретроспективного исследования с участием 985 больных ПКР кожи, при наличии одного первичного очага ПКР на коже риск метастазирования в регионарные лимфатические узлы составляет 3,7%, а риск смерти, обусловленный заболеванием, – 2,1%. При этом риск развития отдаленного метастазирования достигает 0,4% [7]. В целом на распространенные формы болезни (метастатическую и местнораспространенную неоперабельную форму) приходится от 5 до 20% [5]. Единственной терапевтической опцией в таком случае является системная лекарственная терапия, которая в ряде



случаев может быть дополнена лучевой терапией [8].

Данные эффективности системной терапии по поводу местнораспространенного или метастатического ПКР кожи ограничены описаниями клинических случаев, ретроспективными исследованиями, а также исследованиями I–II фаз. Нет ни одного проспективного исследования III фазы.

В 2019 г. немецкими специалистами центра онкодерматологии была опубликована статья, описывавшая подходы к терапии распространенных форм ПКР кожи в ежедневной клинической практике [9]. В публикацию были включены сведения о 195 пациентах (141 (72%) мужчине и 54 (28%) женщинах), обратившихся за консультацией и проходивших лечение в центре онкодерматологии Тюбингенского университета (Университет Эберхарда и Карла в городе Тюбинген, Германия) с января 2001 по июнь 2018 г. У 32 пациентов (16,4%) были выявлены отдаленные метастазы: в легких ( $n = 15$ ), мягких тканях ( $n = 9$ ), костях ( $n = 4$ ), печени ( $n = 1$ ), других органах ( $n = 3$ ; более одного органа с метастатическим поражением). При этом описаны различные варианты системной терапии: химиотерапия на основе препаратов платины ( $\pm$  анти-EGFR), таксаны и иммунотерапия анти-PD1-моноклональными антителами, что еще раз подчеркивает отсутствие единого стандарта терапии местнораспространенных и/или метастатических форм ПКР кожи на тот момент [9].

В литературе описаны серии пациентов и данные небольших исследований об эффективности химиотерапии на основе препаратов платины, а также анти-EGFR-терапии (таблица) [10–23].

В 2018 г. Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США одобрен первый препарат семиплимаб (анти-PD1-моноклональное антитело) для лечения пациентов с местнораспространенным и метастатическим ПКР кожи, которым не может быть вы-

полнено радикальное хирургическое лечение или лучевая терапия по радикальной программе.

Семиплимаб (Libtayo) не зарегистрирован в России, однако является наиболее изученным в этой популяции пациентов анти-PD1-препаратом. Семиплимаб был одобрен на основании результатов двух исследований – 1423 (NCT02383212) и 1540 (NCT02760498). Критериями исключения в данных исследованиях были:

- наличие аутоиммунных заболеваний, требовавших системного использования глюкокортикостероидов в течение пяти лет до включения в исследование;
- трансплантация органа;
- предшествовавшая терапия анти-PD1/PD-L1 или другими ингибиторами контрольных точек;
- ВИЧ-инфекция, гепатит В и С;
- общее состояние по шкале ECOG  $\geq 2$ .

Пациенты получали терапию семиплимабом в дозе 3 мг/кг путем внутривенной инфузии каждые две недели до 48 недель в исследовании 1423 и до 96 недель в исследовании 1540. Лечение проводили до прогрессирования болезни (ПБ), непереносимой токсичности или планового завершения лечения. Оценку ответа на лечение проводили каждые восемь недель. Основной целью исследований была оценка частоты объективного ответа (ЧОО) и длительности ответа (ДО) по данным независимой оценки. Для оценки использовали критерии оценки для солидных опухолей (RECIST 1.1) или критерии Всемирной организации здравоохранения (выполнялось медицинское фотографирование). В исследование 1423 было включено 26 пациентов, в исследование 1540 – 193 пациента. Из 193 участников у 115 пациентов была выявлена метастатическая форма заболевания, у 78 – местнораспространенная. Медиана возраста составила 72 года (от 38 до 96). 34% пациентов получили как минимум одну линию предшествующей системной противоопухолевой терапии. Среди пациентов с метастатической формой

заболевания у 77% имелись отдаленные метастазы, у 23% – только метастазы в лимфоузлы. ЧОО в группе пациентов с метастатической формой ПКР кожи ( $n = 115$ ) составила 46,9% (включая полный ответ (ПО) – 18,2% и частичный ответ (ЧО) – 28,7%). При этом ДО варьировалась от 2,1 до  $\geq 21,6$  месяца. У 90 (78%) пациентов ответ сохранялся шесть месяцев и более. ЧОО в группе пациентов с местнораспространенной формой заболевания ( $n = 78$ ) составила 44,9% (включая 12,8% ПО и 32,1% ЧО). При этом ДО варьировался от 1,9 до  $\geq 24,2$  месяца, у 53 (68%) пациентов ответ сохранялся шесть месяцев и более. Для всех пациентов ( $n = 193$ ), включенных в оба исследования, ЧОО достигла 46,1% (включая 16,1% ПО и 30,1% ЧО), ДО варьировалась от 1,9 до  $\geq 24,2$  месяца, у 75% пациентов ответ сохранялся шесть месяцев и более [16]. Отмечалась удовлетворительная переносимость терапии. Наиболее частыми нежелательными явлениями (НЯ), которые регистрировались более чем у 10% пациентов, были (все степени/3–4-я степень): усталость (34,7/2,6%), диарея (27,5/1,0%), тошнота (23,8/0%), зуд кожных покровов (21,2/0%), сыпь (16,6/0,5%), кашель (16,6/0%).

Для зарегистрированных в РФ препаратов (пембролизумаб, ниволумаб) данные об эффективности при ПКР кожи получены на основании результатов небольших нерандомизированных исследований или отдельных клинических наблюдений.

Пембролизумаб – анти-PD1-моноклональное антитело изучали в рамках исследования II фазы, первая линия терапии при неоперабельной форме ПКР кожи (CARSKIN) [19]. Период набора в исследование составил лишь 10 месяцев: с марта 2017 по январь 2018 г. В исследование было включено 39 пациентов, средний возраст – 79 лет. Среди включенных пациентов у 18% зарегистрирована локальная форма, у 62% – регионарная форма, у 20% – метастатическая. Медиана наблюдения



## Эффективность системной терапии при местнораспространенном и/или метастатическом ПКТР кожи (обзор данных литературы)

Автор	Количество пациентов	Вариант терапии	Объективный ответ, n, % (ПО/ЧО)	ОВ	Дизайн
<i>Эффективность химиотерапии</i>					
Guthrie T.H.Jr. et al. [10]	3	Цисплатин 75 мг/м <sup>2</sup> + доксорубин 50 мг/м <sup>2</sup>	2, 67% (1/1)		Описание случаев
Guthrie T.H.Jr. et al. [11]	7 (группа ХТ)	Цисплатин 75 мг/м <sup>2</sup> + доксорубин 50 мг/м <sup>2</sup>	4, 57% (2/2)	ХТ остановлена из-за кардиотоксичности, через 11 мес. – рецидив	Описание случаев
	1 (ХТ с последующей операцией)		1 (ЧО) + операция (ПО)		
	4 (ХТ с последующей лучевой терапией)		2, 50% (2) + еще 2 ПО (50%) после лучевой терапии		
Muzaffar J. et al. [12]	8	Капецитабин 1000 мг/м <sup>2</sup> per os 2 р/сут с 1-го по 14-й дни или 5-ФУ мг/м <sup>2</sup> в/в с 1-го по 4-й дни + пегИФН-альфа-2b 3 мкг/кг еженедельно, цикл каждый 21-й день	2, 25% (1/1) СБ – 4 пациента	12-месячная ОВ – 50%	Проспективное исследование II фазы
<i>Эффективность анти-EGFR-терапии</i>					
Maubec J. et al. [13]	36	Цетуксимаб 400 мг/м <sup>2</sup> первая доза и впоследствии по 250 мг/м <sup>2</sup> еженедельно	10, 36% (2/8) Частота контроля над болезнью на 6-й неделе – 25 (69%, 95% ДИ 52–84)	Медиана ВБП – 4,1 мес. 48-недельная ОВ – 52%	Проспективное исследование II фазы
Peyrade F. et al. [14]	60	Цетуксимаб 400 мг/м <sup>2</sup> первая доза и впоследствии по 250 мг/м <sup>2</sup> еженедельно	На 6-й неделе: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ ПО – 7%</li> <li>■ ЧО – 48%</li> <li>■ СБ – 32%</li> <li>■ ПБ – 13%</li> </ul> На 12-й неделе: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ ПО – 2%</li> <li>■ ЧО – 42%</li> <li>■ СБ – 29%</li> <li>■ ПБ – 27%</li> </ul>	Медиана ВБП – 9,7 мес. (95% ДИ 4,8–43,4)  Медиана ОВ – 17,5 мес. (95% ДИ 9,4–43,1)	Ретроспективное исследование
Foote M. et al. [15]	16	Панитумумаб 6 мг/кг каждые 2 недели, минимум 3 цикла	5, 31% (2/3) СБ – 6	Медиана ВБП – 8 мес. Медиана ОВ – 11 мес.	Проспективное исследование II фазы
<i>Эффективность анти-PD1-терапии</i>					
Одобрение и инструкция FDA, Migden M.R. et al. [16–18]	193	Семиплимаб 3 мг/кг в/в каждые 2 недели	46,1% (16,1/30,1%)	Не достигнута, расчетная 12-месячная ОВ 83,5% [17]	Проспективные исследования I и II фаз
Maubec E. et al. [19]	39	Пембролизумаб 200 мг в/в каждые 3 недели	38,5% Частота контроля над заболеванием на 15-й неделе – 51%	Медиана ВБП – 8,4 мес. Медиана ОВ не достигнута	Проспективное исследование II фазы
Chen A. et al. [20]	1	Ниволумаб 3 мг/кг каждые 14 дней + цетуксимаб 400 мг/м <sup>2</sup> первая доза и впоследствии по 250 мг/м <sup>2</sup> еженедельно	1 ПО		Описание случая
Borradori L. et al. [21]	5	Ниволумаб 3 мг/кг или 240 мг в/в каждые 2 недели (n = 3) и пембролизумаб 2 мг/кг в/в каждые 3 недели (n = 2)	2, 40% (0/2)	ВБП варьируется от 4 до ≥ 7 мес.	Описание случаев
Tran D.C. et al. [22]	6	Ниволумаб 3 мг/кг или 240 мг в/в каждые 2 недели (n = 1) пембролизумаб 2 мг/кг в/в каждые 3 недели (n = 5)	5, 83% (1/4)	ВБП от 5,5 до ≥ 21 мес.	Описание случаев
Blum V. et al. [23]	3	Ниволумаб 3 мг/кг или 240 мг в/в каждые 2 недели	2, 67% (0/2) СБ – 1	2 пациента с ЧО продолжают терапию более 12 мес. СБ – 3 мес., терапия продолжается	Описание случаев

Примечание. ПО – полный ответ. ЧО – частичный ответ. ОВ – общая выживаемость. ХТ – химиотерапия. СБ – стабилизация болезни. ВБП – выживаемость без прогрессирования. ДИ – доверительный интервал. ПБ – прогрессирование болезни.



составила 10,2 месяца (при этом 15 пациентов остаются на терапии). Первичной целью данного исследования была оценка ЧОО на 15-й неделе терапии по критериям RECIST 1.1 и переносимость терапии (24 месяца) [17]. ЧОО на 15-й неделе составила 38,5%, частота контроля над заболеванием – 51%. Нежелательные явления, связанные с терапией, отмечались у 67% пациентов, в том числе тяжелые НЯ – в 8% случаев (холестаз 3-й степени, колит 3-й степени). У 10% пациентов терапия была отменена из-за развития НЯ. Кроме того, дополнительно в центральной лаборатории (пороговое значение – 1%) была изучена экспрессия PD-L1, которая определялась у 77% пациентов, но при этом не обладала прогностической значимостью в отношении ответа на терапию ( $p = 0,55$ ).

Ниволумаб – еще одно анти-PD1-моноклональное антитело, которое использовалось для лечения отдельных пациентов с неоперабельной формой ПКР кожи или в серии клинических наблюдений. Пациенты получали ниволумаб в дозе 3 мг/кг или фиксированной дозе 240 мг внутривенно каждые две недели от восьми до 78 недель. В семи клинических наблюдениях описанная выживаемость без прогрессирования (ВВП) составила 6–19,5 месяца. Полный ответ был достигнут у пациента, получавшего ниволумаб в комбинации с еженедельным введением цетуксимаба [20].

Еще одна публикация клинических наблюдений включает данные о пяти пациентах с распространенной формой ПКР кожи и базально-плоскоклеточного рака кожи, ранее получавших системную и лучевую терапию. Три пациента получали ниволумаб, два – пембролизумаб. У всех пациентов был достигнут контроль над заболеванием, в том числе два ЧО (один ЧО после терапии ниволумабом, один ЧО после терапии пембролизумабом, ВВП составила  $\geq 7$  месяцев, ОВ не достигнута в обоих случаях). Стабилизация

болезни (СБ) зарегистрирована у трех больных (ВВП – 5,5, 6 и  $\geq 4$  месяцев). У больных, ответивших на лечение, отсутствовала экспрессия PD-L1 в опухоли [21].

Другая публикация включает данные о трех пациентах, ранее получавших системную терапию. У всех была выявлена экспрессия PD-L1 в опухоли. У двух пациентов удалось достичь ЧО, терапия продолжалась на момент публикации уже свыше 12 месяцев. У одного пациента зафиксирована СБ длительностью три месяца, он также продолжает терапию ниволумабом [23].

### Собственное клиническое наблюдение

Пациент, 61 год. ПКР кожи передней брюшной стенки в гипертрофическом рубце после многочисленных лапаротомий, выполненных по поводу ножевого проникающего ранения живота (1990 г.), формирования наружного тонкокишечного свища (2019 г.), метастазы в проекции рубца, по брюшине и межкишечно, метастазы в подмышечных лимфоузлах слева (морфологически верифицированы – метастаз умеренно дифференцированного

ПКР с периневральным характером роста, фрагменты фиброзно-жировой ткани с инфильтрацией нейтрофилами и мелкими роговыми массами).

С августа 2019 г. – распад опухолевых узлов в подмышечной области слева и болевой синдром (прием трамадола).

Сопутствующая патология – хронический вирусный гепатит С (с низкой вирусной нагрузкой и без противовирусной терапии).

В октябре 2019 г. проведено два цикла химиотерапии цисплатином, без эффекта.

Контрольное обследование в ноябре 2019 г. (позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) и компьютерная томография (КТ)) показало прогрессирование заболевания с увеличением очагов в подмышечной области слева и между петель кишечника, появлением метастазов в подвздошных и паховых лимфоузлах справа (рис. 1–3). Динамический парез кишечника. Ухудшение общего состояния пациента, ECOG 2. Усиление болевого синдрома (трамадол, кеторолак).

В декабре 2019 г. предпринята попытка терапии ниволумабом в дозе 240 мг внутривенно каждые две недели (однако с де-

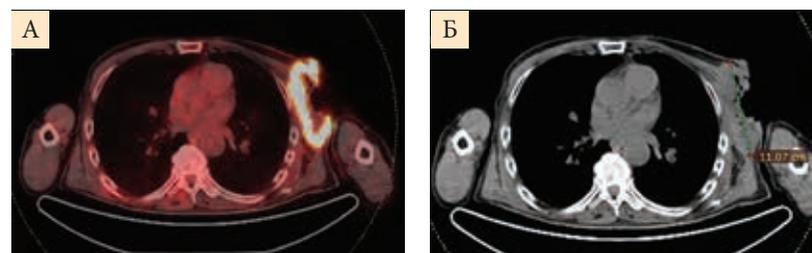


Рис. 1. ПЭТ/КТ (А) и КТ (Б) органов грудной клетки (ноябрь 2019 г.): метастазы в подмышечных лимфоузлах слева с распадом

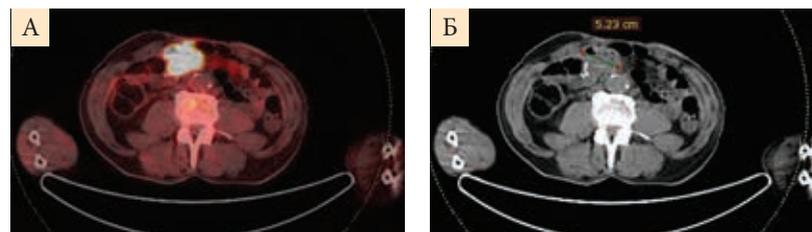


Рис. 2. ПЭТ-КТ (А) и КТ (Б) (ноябрь 2019 г.): метастазы между петель кишечника, пневматоз и горизонтальные уровни жидкости в прилежащих петлях кишечника

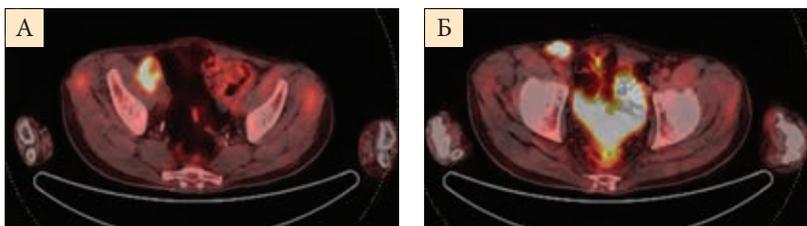


Рис. 3. ПЭТ-КТ органов малого таза (ноябрь 2019 г.): появление метастазов в подвздошных (А) и паховых (Б) лимфоузлах справа

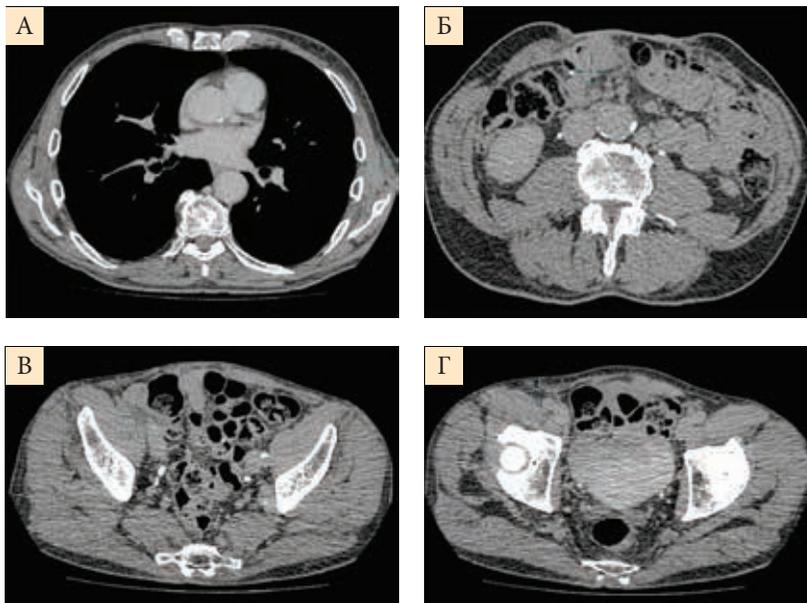


Рис. 4. КТ органов грудной клетки (А), брюшной полости (Б) и таза (В, Г) с внутривенным контрастированием (март 2020 г.): метастатическое поражение не определяется

кабря 2019 по март 2020 г. проведено только три введения ниволумаба, интервалы между введениями увеличены для коррекции анемии 3-й степени вследствие кровотечения из распадающейся опухоли). Терапия

ниволумабом продолжается по настоящее время со значительным клиническим улучшением (объективный ответ по критериям RECIST 1.1 – частичный ответ). Видимые проявления заболевания практиче-

ски полностью регрессировали, болевой синдром разрешился. Данные контрольного обследования в марте 2020 г. (компьютерная томография органов грудной клетки и брюшной полости, малого таза с внутривенным контрастированием): опухолевые очаги не определяются (рис. 4).

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, рубцов передней брюшной стенки (март 2020 г.): ранее описанные опухолевые очаги не определяются. При этом клинически в левой подмышечной области сохраняется регрессирующий опухолевый инфильтрат до 3 см, без признаков распада. ECOG 0. Переносимость терапии удовлетворительная.

### Заключение

Наиболее перспективным и изученным на сегодняшний день является использование анти-PD1-моноклональных антител у пациентов с неоперабельными местнораспространенными или метастатическими формами ПКР кожи. Наш собственный опыт подтверждает данные литературы и демонстрирует, что даже у пациентов, ранее получавших системную терапию, удается достичь объективного ответа на анти-PD1-терапию, который может сохраняться длительный период времени. К сожалению, несмотря на высокую непосредственную эффективность химиотерапии (ЧОО 50% и более) (см. таблицу), ремиссии, которых удается достичь, обычно непродолжительны. ☹️

### Литература

1. Rogers H.W., Weinstock M.A., Feldman S.R., Coldiron B.M. Incidence estimate of nonmelanoma skin cancer (keratinocyte carcinomas) in the U.S. population, 2012 // JAMA Dermatol. 2015. Vol. 151. № 10. P. 1081–1086.
2. Lomas A., Leonardi-Bee J., Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer // Br. J. Dermatol. 2012. Vol. 166. № 5. P. 1069–1080.
3. WHO Classification of Skin Tumours, 4<sup>th</sup> edn. 2018.
4. Verkouteren J.A.C., Ramdas K.H.R., Wakkee M., Nijsten T. Epidemiology of basal cell carcinoma: scholarly review // Br. J. Dermatol. 2017. Vol. 177. № 2. P. 359–372.
5. Leiter U., Keim U., Eigentler T. et al. Incidence, mortality, and trends of nonmelanoma skin cancer in Germany // J. Invest. Dermatol. 2017. Vol. 137. № 9. P. 1860–1867.
6. Kauvar A.N., Arpey C.J., Hruza G. et al. Consensus for nonmelanoma skin cancer treatment, part II: squamous cell carcinoma, including a cost analysis of treatment methods // Dermatol. Surg. 2015. Vol. 41. № 11. P. 1214–1240.



7. *Schmults C.D., Karia P.S., Carter J.B. et al.* Factors predictive of recurrence and death from cutaneous squamous cell carcinoma: a 10-year, single-institution cohort study // *JAMA Dermatol.* 2013. Vol. 149. № 5. P. 541–547.
8. *Shmults C.D., Blitzblau R., Aasi S.A. et al.* NCCN Guidelines Version 1.2020. Squamous Cell Skin Cancer. NCCN; 2019.
9. *Amaral T., Osewold M., Presser D. et al.* Advanced cutaneous squamous cell carcinoma: real world data of patient profiles and treatment patterns // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2019. Vol. 33. Suppl. 8. P. 44–51.
10. *Guthrie T.H.Jr., McElveen L.J., Porubsky E.S., Harmon J.D.* Cisplatin and doxorubicin. An effective chemotherapy combination in the treatment of advanced basal cell and squamous carcinoma of the skin // *Cancer.* 1985. Vol. 55. № 8. P. 1629–1632.
11. *Guthrie T.H.Jr., Porubsky E.S., Luxenberg M.N. et al.* Cisplatin-based chemotherapy in advanced basal and squamous cell carcinomas of the skin: results in 28 patients including 13 patients receiving multimodality therapy // *J. Clin. Oncol.* 1990. Vol. 8. № 2. P. 342–346.
12. *Muzaffar J., Khushalani N.L., Russell J.S. et al.* A phase II study of capecitabine (Cape) or 5-fluorouracil (5-FU) with pegylated interferon alpha-2b (Peg-IFNA-2b) in unresectable/metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC) // *J. Clin. Oncol.* 2019. Vol. 37. № 15. Suppl. Abstr. e21020.
13. *Maubec E., Petrow P., Scheer-Senyarich I. et al.* Phase II study of cetuximab as first-line single-drug therapy in patients with unresectable squamous cell carcinoma of the skin // *J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 29. № 25. P. 3419–3426.
14. *Peyrade F., Kogay M., Viotti J. et al.* Cetuximab in patients with unresectable cutaneous squamous cell carcinoma is safe and effective – a real-life analysis // *Ann. Oncol.* 2018. Vol. 29. Suppl. 8. P. viii442–viii466.
15. *Foote M.C., McGrath M., Guminski A. et al.* Phase II study of single-agent panitumumab in patients with incurable cutaneous squamous cell carcinoma // *Ann. Oncol.* 2014. Vol. 25. № 10. P. 2047–2052.
16. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/761097s003lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/761097s003lbl.pdf). Инструкция ID 4700044.
17. *Danny Rischin, et al.* Presented at American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2020 Virtual Scientific Meeting, May 29-31, 2020:367.
18. *Migden M.R., Rischin D., Schmults C.D. et al.* PD-1 blockade with cemiplimab in advanced cutaneous squamous-cell carcinoma // *N. Engl. J. Med.* 2018. Vol. 379. № 4. P. 341–351.
19. *Maubec E., Boubaya M., Petrow P. et al.* Pembrolizumab as first-line therapy in patients with unresectable cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC): Phase 2 results from CARSKIN // *J. Clin. Oncol.* 2019. Vol. 37. № 15. Suppl. Abstr. 9547.
20. *Chen A., Ali N., Boasberg P., Ho A.* Clinical remission of cutaneous squamous cell carcinoma of the auricle with cetuximab and nivolumab // *J. Clin. Med.* 2018. Vol. 7. № 1. P. 10.
21. *Borradori L., Sutton B., Shayesteh P., Daniels G.A.* Rescue therapy with anti-programmed cell death protein 1 inhibitors of advanced cutaneous squamous cell carcinoma and basosquamous carcinoma: preliminary experience in five cases // *Br. J. Dermatol.* 2016. Vol. 175. № 6. P. 1382–1386.
22. *Tran D.C., Colevas A.D., Chang A.L.S.* Follow-up on programmed cell death 1 inhibitor for cutaneous squamous cell carcinoma // *JAMA Dermatol.* 2017. Vol. 153. № 1. P. 90–92.
23. *Blum V., Müller B., Hofer S. et al.* Nivolumab for recurrent cutaneous squamous cell carcinoma: three cases // *Eur. J. Dermatol.* 2018. Vol. 28. № 1. P. 78–81.

## Possibilities and Prospects of Drug Therapy for Squamous Cell Skin Cancer: Literature Review and Own Observations

K.V. Orlova, PhD, N.N. Petenko, PhD, L.V. Demidov, PhD, Prof.

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Contact person: Kristina V. Orlova, k.orlova@ronc.ru

*Squamous cell carcinoma (SCC) of the skin is a malignant skin tumor that originates from epithelial cells (keratinocytes) of the epidermis of the skin and/or the epidermis of hair follicles. Skin SCC is considered to be the second most common skin cancer after basal cell carcinoma among all non-melanoma skin tumors. In general, common forms of the disease (including metastatic form and locally spread inoperable form) account for from 5 to 20%. The only therapeutic option in this case is systemic drug therapy, which in some cases can be supplemented with radiation therapy. In skin SCC it is noted the expression of the programmed death ligand (PD-L1) on the surface of tumor cells (especially in high-risk tumors – in patients with recurrent SCC, metastases in the lymph nodes), which suggests possible sensitivity to drug therapy with anti-PD1 inhibitors. The article presents a review of literature data, as well as a clinical case of treatment of a patient with a metastatic form of SCC using an anti-PD1 inhibitor.*

**Key words:** squamous cell skin cancer, anti-PD1, chemotherapy

# Использование оценки состояния адаптивной иммунной системы у больных со злокачественными солидными опухолями в качестве предиктивных или прогностических факторов: систематический обзор

А.В. Новик, к.м.н.<sup>1,2</sup>, С.А. Проценко, д.м.н., проф.<sup>1</sup>, И.А. Балдуева, д.м.н.<sup>1</sup>

Адрес для переписки: Алексей Викторович Новик, anovik@list.ru

Для цитирования: Новик А.В., Проценко С.А., Балдуева И.А. Использование оценки состояния адаптивной иммунной системы у больных со злокачественными солидными опухолями в качестве предиктивных или прогностических факторов: систематический обзор // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 33. С. 58–75.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-33-58-75

*Оценка состояния иммунной системы может использоваться в качестве прогностического и предиктивного маркера у пациентов с солидными опухолями. Для проверки данного предположения нами проведен систематический обзор публикаций в системах PubMed и eLIBRARY, оценивающих показатели адаптивной иммунной системы. Выявлено 76 исследований, в которых проанализированы 336 групп (292 – Т-клеточное звено, 54 – В-клеточное), включавших 31 201 больного.*

*Исходя из результатов систематического обзора можно предположить, что высокое содержание эффекторных субпопуляций является благоприятным фактором, способствующим увеличению эффективности лечения и продолжительности жизни, в то время как содержание регуляторных клеток иммунной системы играет обратную роль. Прогностическая и предиктивная роль данных показателей в В-клеточном звене иммунной системы у пациентов со злокачественными опухолями, вероятно, менее значима, чем оценка Т-клеточного звена. Однако выявленная нелинейность взаимосвязей этих показателей с конечными точками исследований требует обязательного учета данных параметров в комплексной оценке противоопухолевого иммунного ответа.*

*Теоретически можно предположить ряд состояний, повышающих или снижающих эффективность лечения. Мы можем предполагать наличие четких иммунологических сигналов, свидетельствующих о наличии или отсутствии эффекта от проводимого лечения. На основании имеющихся данных литературы сложно сформулировать четкие критерии и последовательность развития подобных состояний. Необходим комплексный анализ иммунологических показателей для оценки отдельных компонентов иммунной системы при всех выявленных состояниях, определения профилей иммунологической реактивности и их влияния на эффективность лечебных подходов.*

**Ключевые слова:** *иммунный статус, злокачественные солидные опухоли, прогностические факторы, предиктивные факторы, субпопуляции лимфоцитов*

## Введение

В последние годы достигнуты значительные успехи в области иммунотерапии солидных опухолей. Однако новые подходы к лечению обозначили круг проблем, требующих раз-

решения для успешной реализации данных терапевтических методик. Речь прежде всего идет о проблеме выбора метода лечения на основании имеющейся клинической информации, то есть проблеме оценки

биологических маркеров эффективности терапии. Характеристики иммунной системы (ИС) являются естественным фактором, позволяющим рассчитывать на успешное решение данной задачи.

Оценка состояния ИС в клинических исследованиях проводилась для решения трех основных задач:

- 1) использования иммунологических параметров в качестве факторов прогнозирования эффективности терапии или течения заболевания;
- 2) оценки механизмов действия препаратов;
- 3) определения фармакодинамических параметров воздействия препарата на организм.

Для клинического применения в повседневной практике может быть использовано только решение первой задачи. Мы оценили прогностическую и предиктивную роль параметров ИС у пациентов со злокачественными солидными опухолями. В статье проанализированы маркеры, характеризующие состояние адаптивной ИС.

## Материал и методы

Для оценки информации о прогностической или предиктивной роли показателей ИС и возможности их использования для выделения групп пациентов с разными иммунологическими характеристиками или различным потенциальным ответом на лечение нами был проведен систематический обзор публикаций в системах PubMed и eLIBRARY на английском и русском языках соответственно. Стратегия поиска публикаций в указанных системах представлена в приложении. Критериями включения публикаций в обзор были:

- клинические исследования;
- наличие злокачественной солидной опухоли у включенных в исследование пациентов;
- возраст больных от 18 лет и старше;
- более 20 объектов наблюдения в одной группе;
- отсутствие у больных измененного состояния ИС, включая:
  - ✓ ВИЧ-инфекцию и ассоциированные с ней заболевания;
  - ✓ активную инфекцию вирусами гепатита В или С;
  - ✓ состояние на фоне или после трансплантации костного мозга или гемопоэтических стволовых клеток;
- оценка одного или нескольких параметров, характеризующих адаптивную иммунную систему;

- ✓ NKT-клетки, Т-хелперы (Th), цитотоксические Т-лимфоциты (ЦТЛ), CD1d<sup>+</sup>-лимфоциты, CD3<sup>+</sup>CD27<sup>+</sup>CD62L<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup>CD62L<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CTLA4<sup>+</sup>, Т-регуляторные (Treg) клетки (CD4<sup>+</sup>25<sup>+</sup>bright CD127<sup>low</sup> или CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>bright FoxP3<sup>+</sup>), CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>, наивные Т-лимфоциты, Т-клетки памяти, В-лимфоциты;
- ✓ уровень иммуноглобулинов и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК);
- ✓ экспрессия CD25, CD38, CD71, CD95, HLA-DR, NKG2D на клетках иммунной системы;
- ✓ отношение CD3 к Th4, Th к ЦТЛ, NKT к ЦТЛ, Treg к ЦТЛ;
- ✓ показатели спонтанной и активированной миграции клеток;
- определение прогностической или предиктивной роли параметра, в том числе связь иммунологических показателей:
  - ✓ со стадией заболевания;
  - ✓ выживаемостью без прогрессирования (ВБП);
  - ✓ частотой объективного ответа;
  - ✓ общей выживаемостью (ОВ).

Поскольку в значительной части публикаций, размещенных в системе eLIBRARY, отсутствовали аннотации, дополнительно был осуществлен поиск по фамилиям авторов – членов научных коллективов (прежде всего руководителей), занимающихся изучением иммунологических показателей у больных со злокачественными опухолями. Схема обработки публикаций представлена на рисунке. Детальное описание каждого включенного в обзор исследования представлено в приложении. В статье упоминаются только исследования,

в которых проводилась оценка показателей адаптивной ИС.

## Состояние Т-клеток как фактор прогноза при злокачественных опухолях

При анализе роли Т-лимфоцитов в качестве биомаркеров нами были использованы четыре основных направления поиска: анализ содержания Т-клеток и соотношение их субпопуляций – иммунорегуляторный индекс, анализ маркеров активации Т-лимфоцитов (прежде всего CD25 и HLA-DR), оценка супрессорных субпопуляций Т-лимфоцитов и специфических клонов Т-лимфоцитов (табл. 1). В систематический обзор были включены 292 группы (n = 26 204) [1–9, 11, 13–15, 18, 19, 21–28, 31, 33, 34, 39–82, 84–86].

Общее содержание Т-клеток оказалось значимым фактором при прогнозировании рецидивов колоректального рака [1] и оценке эффективности терапии ипилимумабом у больных меланомой кожи [2]. В противовес этим данным при терапии меланомы кожи интерфероном альфа в адьювантном режиме [3] или ипилимумабом при неоперабельном распространенном процессе таких закономерностей не выявлено [4]. При раке молочной железы [5] и различных солидных опухолях [6, 7] связь с эффективностью лечения не установлено. В значительной части исследований взаимосвязь между этим показателем и стадией заболевания не отмечалась. Общее содержание Т-хелперов в периферической крови изучали в ряде исследований. В одних [2] показано, что более низкий уровень данных клеток в периферической крови у больных меланомой кожи, полу-

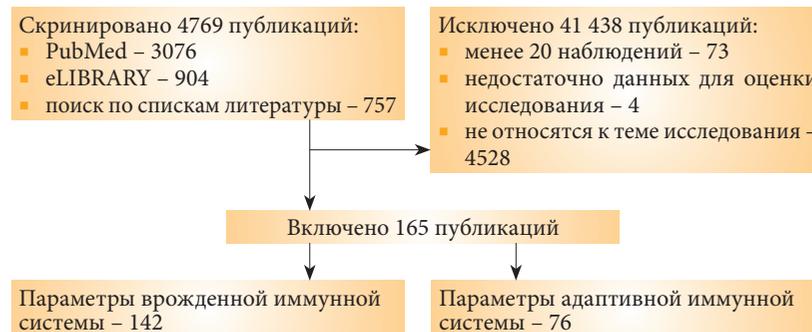


Схема отбора публикаций для систематического обзора





муаба у больных меланомой кожи, наоборот, наблюдалось повышение уровня этих клеток относительно доноров у пациентов с наибольшей продолжительностью жизни [2].

Уровень цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>) теоретически может иметь особое значение для прогноза, поскольку именно эти клетки реализуют противоопухолевый специфический иммунный ответ. Ряд клинических исследований [14, 15] подтверждает это предположение, тогда как в других исследованиях [5–7] такой связи не установлено. Интересно, что увеличение уровня ЦТЛ было связано с повышением качества жизни, а именно улучшением когнитивных/физиологических функций [16] у больных раком молочной железы.

Повышение пролиферативной активности Т-лимфоцитов сразу после начала терапии анти-PD-1-препаратами по поводу меланомы кожи наблюдалось у пациентов, ответивших на лечение, что подтверждает наше предположение о значимости этой популяции Т-лимфоцитов для развития эффективного ответа на лечение [17]. При раке легкого подобная популяция клеток была больше у ответивших на лечение больных и состояла из клеток, экспрессирующих CD27 и CD28, что говорит об их «наивном» характере [12].

О значимости анализа популяций клеток памяти среди эффекторных лимфоцитов свидетельствуют исследования У.Р. Соана и соавт. [4], в которых показана значимость повышения уровня таких клеток при увеличении ОБ. Похожие закономерности с клетками эффекторной памяти выявлены в упоминавшемся исследовании S.J. Santegoets и соавт. [9].

Функциональные показатели активности Т-клеток оценивались в качестве прогностических факторов в небольших исследованиях. Установлено, что более низкие уровни спонтанной миграции лимфоцитов и повышенные уровни стимулированной фитоагглютинином миграции наблюдались у больных раком вульвы I–IV стадии без рецидива после проведенного лечения [18]. Связи между показателями эффективности химиотерапии или

гормонотерапии при раке молочной железы не выявлено [19].

Уровень маркеров активации Т-лимфоцитов может также быть важным фактором, свидетельствующим о функциональном состоянии ИС. Выделяют несколько маркеров активации: ранней – CD25<sup>+</sup> и поздней – CD71<sup>+</sup> и HLA-DR<sup>+</sup>, последовательно экспрессирующихся на поверхности Т-лимфоцитов в процессе развития иммунного ответа [20]. Важным показателем активности Т-клеток также является уровень CD95 – маркер апоптоза.

Содержание активированных Т-лимфоцитов, особенно их супрессорных популяций, активно изучалось различными коллективами авторов. В ходе исследований получены данные о нарастании содержания CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, что может свидетельствовать об истощении иммунного ответа по мере прогрессирования раннего рака молочной железы [21]. Напротив, в наших исследованиях более высокое содержание данных клеток наблюдалось у больных меланомой кожи с развившимся клиническим ответом на терапию дакарбазином [14]. Более высокий уровень регуляторных Т-лимфоцитов отмечен в группе больных глиальными опухолями с более высокими показателями ОБ [22]. В целом можно предположить негативное влияние данных субпопуляций на показатели выживаемости и эффективности и их ассоциацию с повышенной стадией опухолевого процесса.

Оценка уровня экспрессии CD71 не позволила выявить его предиктивной ценности [6, 7]. Более значимыми оказались изменения уровня HLA-DR-антигена. Изменения данного маркера наблюдались у больных меланомой IV стадии, при этом связи с прогнозом или изменений показателя в динамике не выявлено [2]. В отдельных исследованиях установлена связь между уровнем экспрессии HLA-DR и стадией заболевания при раке желудка [23] и мелкоклеточном раке легкого [24]. В других исследованиях связь между уровнем HLA-DR<sup>+</sup>-клеток и известными прогностическими факторами или показателями выживаемости не прослеживалась [3, 25].

Содержание CD38<sup>+</sup>- и CD95<sup>+</sup>-клеток изучали в небольшом числе исследований, однако прогностическая и предиктивная значимость таких клеток не показана [5–7]. В ряде исследований зафиксировано повышение CD95<sup>+</sup>-клеток с увеличением стадии Т у больных первичным раком молочной железы [21] и снижение содержания этих клеток в группе неблагоприятного прогноза при раке яичников [26].

Еще одной популяцией, обладающей регуляторными свойствами, являются NKT-клетки, то есть Т-лимфоциты, экспрессирующие маркеры NK-клеток (CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>). В исследованиях их роль оказалась двоякой. Выявлено повышение уровня этих клеток относительно доноров при начальных, но не при местнораспространенных стадиях рака молочной железы [27] и раке почки [8], напротив, наблюдались более частое прогрессирование и худшие показатели ОБ при увеличении содержания этих клеток в крови. Важно, что при раке почки уровень NKT-клеток был независимым от критериев MSKCC фактором прогноза.

Соотношение Th и ЦТЛ – иммунорегуляторный индекс, вероятно, лучше демонстрирует возможности иммунной системы в подавлении опухолевого роста, поскольку отражает соотношение эффекторных и тормозных сигналов в Т-клеточном звене. Это подтверждается ростом данного индекса по мере увеличения стадии раннего рака молочной железы [28]. Однако в других исследованиях прогностического значения данного индекса не выявлено [3]. Возможно, причиной являлось схожее изменение показателя на различных стадиях опухолевого процесса [24].

Баланс Т-хелперов и поляризация иммунного ответа в сторону Т- или В-лимфоцитов могут иметь практическое значение при прогнозировании нежелательных явлений. Так, при изучении фебрильной нейтропении указанный фактор был единственным, позволившим предсказывать данное состояние [29].

Таким образом, результаты систематического обзора позволяют предположить, что высокое содер-





цитов (CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>) и В-клеток при снижении Т- и НК-клеток) и гиперактивация адаптивной ИС (референсные значения нейтрофилов и моноцитов при повышенном содержании Т-, В- и НК-клеток и высоком уровне Ig всех классов). В исследованиях этого коллектива авторов вариант иммунного реагирования был связан с прогнозом пациентов.

Похожие результаты были получены другой группой исследователей при изучении местнораспространенной и метастатической меланомы кожи [38]. В исследованиях также выделялось четыре варианта иммунного реагирования ИС на заболевание: умеренная супрессия, нормальная реакция, активация и гиперактивация. Сравнив варианты иммунного реагирования с ранее описанной системой, можно утверждать, что активация эквивалентна повышению активности адаптивной ИС (повышение уровня CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов,

сопоставимый с ними уровень CD38<sup>+</sup>-клеток при уровне моноцитов и CD4<sup>+</sup>-клеток в пределах референсных значений), нормореакция соответствует отсутствию реакции ИС на опухоль, умеренная супрессия отражает состояние дисрегуляции (повышенное содержание HLA-DR-клеток и моноцитов при лимфопении за счет как CD8<sup>+</sup>, так и CD4<sup>+</sup>; уровень CD38<sup>+</sup> при этом также понижен и сопоставим с уровнем ЦТЛ). Гиперактивация иммунного ответа при этом отражает как избыточную активность эффекторов врожденной ИС (повышение моноцитов и лимфоцитов, LMR около 1, повышение HLA-DR<sup>+</sup>-клеток), так и высокую активность CD4<sup>+</sup>- и CD8<sup>+</sup>-клеток. При этом уровень CD38<sup>+</sup>-лимфоцитов значительно превышает уровень CD8<sup>+</sup>-клеток. Важно, что в исследованиях этих авторов показана наиболее неблагоприятная прогностическая

значимость именно варианта гиперактивации ИС.

Таким образом, теоретически может быть предположен ряд состояний, открывающих возможности достижения или препятствующих развитию эффекта лечения. Мы можем предполагать наличие четких иммунологических сигналов, свидетельствующих о наличии или отсутствии эффекта проводимого лечения. На основании имеющихся данных литературы сложно сформулировать четкие критерии и последовательность развития подобных состояний. Необходим комплексный анализ иммунологических показателей для оценки отдельных компонентов ИС при всех выявленных состояниях, определения профилей иммунологической реактивности при «иммуночувствительных» и «не чувствительных» к иммунологическим воздействиям опухолей и влияния этих профилей на эффективность лечебных подходов. ☺

## Литература

1. Никителова Е.А., Кит О.И., Шапошников А.В. и др. Иммунологические критерии развития отдаленных метастазов рака толстой кишки // Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия «Естественные науки». 2017. № 3–2 (195–2). С. 96–101.
2. Кадагидзе З.Г., Заботина Т.Н., Короткова О.В. и др. Влияние ипилимумаба на субпопуляционную структуру лимфоцитов больных диссеминированной меланомой // Практическая онкология. 2017. Т. 18. № 3. С. 285–297.
3. Kirkwood J.M., Richards T., Zarour H.M. et al. Immunomodulatory effects of high-dose and low-dose interferon alpha2b in patients with high-risk resected melanoma: the E2690 laboratory corollary of intergroup adjuvant trial E1690 // Cancer. 2002. Vol. 95. № 5. P. 1101–1112.
4. de Coana Y.P., Wolodarski M., Poschke I. et al. Ipilimumab treatment decreases monocytic MDSCs and increases CD8 effector memory T cells in long-term survivors with advanced melanoma // Oncotarget. 2017. Vol. 8. № 13. P. 21539–21553.
5. Черткова А.И., Славина Е.Г., Жукова Л.Г. и др. Субпопуляционный состав лимфоцитов при Her2+ и трижды-негативном раке молочной железы // Российский биотерапевтический журнал. 2015. Т. 14. № 2. С. 47–52.
6. Личиницер М.Р., Абрамов М.Е., Кадагидзе З.Г. и др. Рефнот® – новый иммуномодулятор для лечения онкологических больных // Фарматека. 2013. № 17 (270). С. 30–33.
7. Andersen B.L., Farrar W.B., Golden-Kreutz D.M. et al. Psychological, behavioral, and immune changes after a psychological intervention: a clinical trial // J. Clin. Oncol. 2004. Vol. 22. № 17. P. 3570–3580.
8. Гранов А.М., Молчанов О.Е., Карелин М.И. и др. Влияние иммунологических параметров на эффективность системной и локорегионарной иммунотерапии больных диссеминированным раком почки // Вопросы онкологии. 2009. Т. 55. № 5. С. 580–585.
9. Santegoets S.J., Stam A.G., Lougheed S.M. et al. T cell profiling reveals high CD4+CTLA-4 + T cell frequency as dominant predictor for survival after prostate GVAX/ipilimumab treatment // Cancer Immunol. Immunother. 2013. Vol. 62. № 2. P. 245–256.
10. Зурочка А.В., Хайдуков С.В., Кудрявцев И.В. и др. Проточная цитометрия в медицине и биологии. Екатеринбург: Редакционно-издательский отдел Уральского отделения РАН, 2019.
11. Kato R., Yamasaki M., Urakawa S. et al. Increased Tim-3(+) T cells in PBMCs during nivolumab therapy correlate with responses and prognosis of advanced esophageal squamous cell carcinoma patients // Cancer Immunol. Immunother. 2018. Vol. 67. № 11. P. 1673–1683.
12. Mitsuhashi A., Okuma Y. Perspective on immune oncology with liquid biopsy, peripheral blood mononuclear cells, and microbiome with non-invasive biomarkers in cancer patients // Clin. Transl. Oncol. 2018. Vol. 20. № 8. P. 966–974.
13. Quillien V., Carpentier A.F., Gey A. et al. Absolute numbers of regulatory T cells and neutrophils in corticosteroid-free patients are predictive for response to bevacizumab in recurrent glioblastoma patients // Cancer Immunol. Immunother. 2019. Vol. 68. № 6. P. 871–882.
14. Новик А.В., Проценко С.А., Балдуева И.А. и др. Оценка состояния иммунной системы у больных, получавших первую линию химиотерапии метастатической меланомы кожи в исследовании МММ-1 // Сб. тезисов V Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи 2019». 2019. С. 121.

15. Стахеева М.Н., Чердынцева Н.В. Взаимосвязь эффективной цитостатической терапии с состоянием иммунной системы у больных злокачественными новообразованиями // Исследования и практика в медицине. 2018. Т. 5. № S2. С. 267.
16. Reich R.R., Lengacher C.A., Kip K.E. et al. Baseline immune biomarkers as predictors of MBSR(BC) treatment success in off-treatment breast cancer patients // Biol. Res. Nurs. 2014. Vol. 16. № 4. P. 429–437.
17. Yi M., Jiao D., Xu H. et al. Biomarkers for predicting efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors // Mol. Cancer. 2018. Vol. 17. № 1. P. 129.
18. Неродо Г.А., Златник Е.Ю., Загора Г.И. и др. Некоторые показатели состояния иммунного статуса у больных раком вульвы // Современные проблемы науки и образования. 2012. № 3. С. 60–66.
19. Webster D.J., Richardson G., Baum M. et al. Effect of treatment on the immunological status of women with advanced breast cancer // Br. J. Cancer. 1979. Vol. 39. № 6. P. 676–680.
20. Ярилин А.А. Иммунология. Учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
21. Кухарев Я.В., Стахеева М.Н., Дорошенко А.В. и др. Связь иммунологических показателей с эффективностью неoadъювантной химиотерапии у больных раком молочной железы // Сибирский онкологический журнал. 2013. № 2. С. 50–57.
22. Мишинов С.В., Леплина О.Ю., Тыринова Т.В. и др. Иммунологические показатели как потенциальные маркеры злокачественности опухолевых клеток и выживаемости пациентов при супратенторальных глиомах головного мозга // Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова. 2012. Т. 4. № 1. С. 29–35.
23. Соловьева И.Г., Егоров Д.Н., Вардосанидзе К.В. и др. Параметры иммунитета у больных раком желудка // Вопросы онкологии. 2006. Т. 52. № 3. С. 305–308.
24. Савченко А.А., Лапешин П.В., Дыхно Ю.А. Состояние иммунной системы и метаболизм здоровых и опухолевых клеток легочной ткани у больных немелкоклеточным раком легкого в зависимости от метастазирования // Российский биотерапевтический журнал. 2005. Т. 4. № 2. С. 106–112.
25. Казакова Н.Н., Савченко А.А., Яцинов М.В. Особенности состояния иммунного статуса в зависимости от стадии рака желудка // Медицинская иммунология. 2009. Т. 11. № 4–5. С. 429.
26. Кормои Н.Г., Заботина Т.Н. Динамика уровня CD95+–клеток в периферической крови у больных раком яичников в процессе комбинированного лечения // Опухоли женской репродуктивной системы. 2013. № 1–2. С. 82–93.
27. Кадаидзе З.Г., Черткова А.И., Заботина Т.Н. и др. Основные субпопуляции регуляторных лимфоцитов у больных злокачественной меланомой и раком молочной железы // Иммунология. 2014. Т. 35. № 2. С. 64–67.
28. Барсуков В.Ю., Плохов В.Н., Чеснокова Н.П. и др. Закономерности нарушений активности клеточного звена иммунитета в динамике заболевания раком молочной железы // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2007. № 1 (21). С. 47–51.
29. Motoori M., Yano M., Yasuda T. et al. Relationship between immunological parameters and the severity of neutropenia and effect of enteral nutrition on immune status during neoadjuvant chemotherapy on patients with advanced esophageal cancer // Oncology. 2012. Vol. 83. № 2. P. 91–100.
30. Li W., Song D., Li H. et al. Reduction in peripheral CD19+CD24hCD27+ B cell frequency predicts favourable clinical course in XELOX-treated patients with advanced gastric cancer // Cell Physiol. Biochem. 2017. Vol. 41. № 5. P. 2045–2052.
31. Стахеева М.Н., Чойнзонов Е.Л., Чижевская С.Ю. и др. Взаимосвязь эффективности противоопухолевого лечения с состоянием иммунной системы у больных раком гортани и гортаноглотки // Медицинская иммунология. 2013. Т. 15. № 6. С. 553–562.
32. Стахеева М.Н., Эйдензон Д.В., Тузиков С.А. и др. Прогноз прогрессирования рака желудка на основании оценки состояния иммунной системы как взаимосвязанного целого // Российский онкологический журнал. 2013. № 4. С. 55.
33. Савченко А.А., Дыхно Ю.А., Лапешин П.В. Зависимость состояния иммунного статуса и метаболизма лимфоцитов от метастазирования при немелкоклеточном раке легкого // Медицинская иммунология. 2009. Т. 11. № 4–5. С. 434.
34. Неродо Г.А., Златник Е.Ю., Неродо Е.А. и др. Состояние иммунной системы как прогностический фактор у больных раком вульвы // Международный журнал экспериментального образования. 2013. № 11–1. С. 42–45.
35. Miyamoto Y., Hiyoshi Y., Daitoku N. et al. Naples prognostic score is a useful prognostic marker in patients with metastatic colorectal cancer // Dis. Colon. Rectum. 2019. Vol. 62. № 12. P. 1485–1493.
36. Борисов А.Г., Савченко А.А., Кудрявцев И.В. и др. Варианты иммунного реагирования при раке почки // Медицинская иммунология. 2017. Т. 19. № S. С. 227.
37. Савченко А.А., Каспаров Э.В., Модестов А.А. и др. Иммунологическое обеспечение онкологических больных: медицинская технология. Красноярск, 2019.
38. Muceniece A., Venskus D. Kā vērtēt imunitāti (melanomas modelis). Riga: Iespiests a/s «Poligrafists», 2007.
39. Gousias K., Markou M., Arzoglou V. et al. Frequent abnormalities of the immune system in gliomas and correlation with the WHO grading system of malignancy // J. Neuroimmunol. 2010. Vol. 226. № 1–2. P. 136–142.
40. Neagu M., Constantin C., Zurac S. Immune parameters in the prognosis and therapy monitoring of cutaneous melanoma patients: experience, role, and limitations // Biomed. Res. Int. 2013.
41. Riemann D., Cwikowski M., Turzer S. et al. Blood immune cell biomarkers in lung cancer // Clin. Exp. Immunol. 2019. Vol. 195. № 2. P. 179–189.
42. Mazzaschi G., Fachinetti F., Missale G. et al. The circulating pool of functionally competent NK and CD8+ cells predicts the outcome of anti-PD1 treatment in advanced NSCLC // Lung Cancer. 2019. Vol. 127. P. 153–163.
43. Sears H.F., Simon R., Rosenberg S.A. Longitudinal studies of cellular immunity of patients with osteogenic sarcoma during chemoimmunotherapy // Cancer Treat. Rep. 1980. Vol. 64. № 4–5. P. 589–597.

44. *Bentdal O.H., Froland S.S., Bosnes V. et al.* Alterations in lymphocyte subsets in blood may predict resectability in carcinoma of cardia or oesophagus // *Cancer Lett.* 1996. Vol. 100. № 1–2. P. 133–138.
45. *Farace F., Pallardy M., Angevin E. et al.* Metastatic renal-cell carcinoma patients treated with interleukin 2 or interleukin 2 plus interferon gamma: immunological monitoring // *Int. J. Cancer.* 1994. Vol. 57. № 6. P. 814–821.
46. *Millrud C.R., Mansson Kvarnhammar A., Uddman R. et al.* The activation pattern of blood leukocytes in head and neck squamous cell carcinoma is correlated to survival // *PLoS One.* 2012. Vol. 7. № 12. P. e51120.
47. *Nakamura H., Kawasaki N., Hagiwara M. et al.* Cellular immunologic parameters related to age, gender, and stage in lung cancer patients // *Lung Cancer.* 2000. Vol. 28. № 2. P. 139–145.
48. *Витковский Ю.А., Ильиных Л.В., Кузник Б.И. и др.* Состояние иммунитета и лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии при раке гортани // *Медицинская иммунология.* 2007. Т. 9. № 6. С. 653–659.
49. *Wolf G.T., Bradford C.R., Urba S. et al.* Immune reactivity does not predict chemotherapy response, organ preservation, or survival in advanced laryngeal cancer // *Laryngoscope.* 2002. Vol. 112. № 8. Pt. 1. P. 1351–1356.
50. *Yu Q.M., Yu C.D., Ling Z.Q.* Elevated circulating CD19+ lymphocytes predict survival advantage in patients with gastric cancer // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2012. Vol. 13. № 5. P. 2219–2224.
51. *Murta E.F., de Andrade J.M., Falcao R.P. et al.* Lymphocyte subpopulations in patients with advanced breast cancer submitted to neoadjuvant chemotherapy // *Tumori.* 2000. Vol. 86. № 5. P. 403–407.
52. *Xu T., Huang Z., Su B. et al.* Prognostic significance of circulating CD19+ B lymphocytes in EBV-associated nasopharyngeal carcinoma // *Med. Oncol.* 2014. Vol. 31. № 10. P. 198.
53. *Hu F.J., Ge M.H., Li P. et al.* Unfavorable clinical implications of circulating CD44+ lymphocytes in patients with nasopharyngeal carcinoma undergoing radiochemotherapy // *Clin. Chim. Acta.* 2012. Vol. 413. № 1–2. P. 213–218.
54. *Liu C., Cheng H., Luo G. et al.* Circulating regulatory T cell subsets predict overall survival of patients with unresectable pancreatic cancer // *Int. J. Oncol.* 2017. Vol. 51. № 2. P. 686–694.
55. *Nowak M., Glowacka E., Lewkowicz P. et al.* Sub-optimal primary surgery leads to unfavorable immunological changes in ovarian cancer patients // *Immunobiology.* 2018. Vol. 223. № 1. P. 1–7.
56. *Soygur T., Beduk Y., Yaman O. et al.* Analysis of the peripheral blood lymphocyte subsets in patients with bladder carcinoma // *Urology.* 1999. Vol. 53. № 1. P. 88–91.
57. *Soygur T., Beduk Y., Baltaci S. et al.* The prognostic value of peripheral blood lymphocyte subsets in patients with bladder carcinoma treated using neoadjuvant M-VEC chemotherapy // *BJU Int.* 1999. Vol. 84. № 9. P. 1069–1072.
58. *Jan C.I., Tsai W.C., Harn H.J. et al.* Predictors of response to autologous dendritic cell therapy in glioblastoma multiforme // *Front. Immunol.* 2018. Vol. 9. ID 727.
59. *Tang C., Welsh J.W., de Groot P. et al.* Ipilimumab with stereotactic ablative radiation therapy: phase I results and immunologic correlates from peripheral T cells // *Clin. Cancer Res.* 2017. Vol. 23. № 6. P. 1388–1396.
60. *Wang H., Liu H., Su W. et al.* Relationship between CD4(+)/CD25(High)/CD127(low) regularly T cells in the peripheral blood and tumor regression after neoadjuvant therapy in patients with rectal cancer // *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi.* 2015. Vol. 18. № 4. P. 361–364.
61. *Leontovich A.A., Dronca R.S., Nevala W.K. et al.* Effect of the lymphocyte-to-monocyte ratio on the clinical outcome of chemotherapy administration in advanced melanoma patients // *Melanoma Res.* 2017. Vol. 27. № 1. P. 32–42.
62. *Skachkova O.V., Khranovska N.M., Gorbach O.I. et al.* Immunological markers of anti-tumor dendritic cells vaccine efficiency in patients with non-small cell lung cancer // *Exp. Oncol.* 2013. Vol. 35. № 2. P. 109–113.
63. *Nicolini A., Rossi G., Ferrari P. et al.* Clinical and laboratory patterns during immune stimulation in hormone responsive metastatic breast cancer // *Biomed. Pharmacother.* 2014. Vol. 68. № 2. P. 171–178.
64. *Boucek J., Mrkvan T., Chovanec M. et al.* Regulatory T cells and their prognostic value for patients with squamous cell carcinoma of the head and neck // *J. Cell Mol. Med.* 2010. Vol. 14. № 1–2. P. 426–433.
65. *Kwa M., Li X., Novik Y. et al.* Serial immunological parameters in a phase II trial of exemestane and low-dose oral cyclophosphamide in advanced hormone receptor-positive breast cancer // *Breast Cancer Res. Treat.* 2018. Vol. 168. № 1. P. 57–67.
66. *McCoy M.J., Nowak A.K., van der Most R.G. et al.* Peripheral CD8(+) T cell proliferation is prognostic for patients with advanced thoracic malignancies // *Cancer Immunol. Immunother.* 2013. Vol. 62. № 3. P. 529–539.
67. *McCoy M.J., Lake R.A., van der Most R.G. et al.* Post-chemotherapy T-cell recovery is a marker of improved survival in patients with advanced thoracic malignancies // *Br. J. Cancer.* 2012. Vol. 107. № 7. P. 1107–1115.
68. *Молчанов О.Е., Карелин М.И.* Иммунологический мониторинг биотерапии диссеминированных форм почечно-клеточного рака // *Онкоурология.* 2009. № 4. С. 13–18.
69. *Саятина М.С., Борунова А.А., Заботина Т.Н. и др.* Анализ динамики субпопуляции Т-регуляторных клеток CD4+CD25+ при метастатическом почечно-клеточном раке // *Российский биотерапевтический журнал.* 2017. Т. 16. № 2. С. 91–96.
70. *Славина Е.Г., Черткова А.И., Жукова Л.Г. и др.* Взаимосвязь между количеством регуляторных популяций лимфоцитов и клиническим эффектом химиотерапии при трижды негативном раке молочной железы // *Российский биотерапевтический журнал.* 2016. Т. 15. № 1. С. 101.
71. *Черткова А.И., Славина Е.Г., Окружнова М.А. и др.* Эффекторные и регуляторные Т-лимфоциты периферической крови больных раком молочной железы с тройным негативным фенотипом: связь с клиническим эффектом химиотерапии // *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.* 2016. Т. 27. № 2. С. 89–97.

72. Vergati M., Cereda V., Madan R.A. et al. Analysis of circulating regulatory T cells in patients with metastatic prostate cancer pre-versus post-vaccination // *Cancer Immunol. Immunother.* 2011. Vol. 60. № 2. P. 197–206.
73. Wei S., Kryczek I., Edwards R.P. et al. Interleukin-2 administration alters the CD4+FOXP3+ T-cell pool and tumor trafficking in patients with ovarian carcinoma // *Cancer Res.* 2007. Vol. 67. № 15. P. 7487–7494.
74. Chen R., Chen G.P., Wang J.H. et al. The changes of perioperative immunity index in patients with breast cancer and its clinical significance // *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* 2019. Vol. 41. № 11. P. 849–853.
75. Fu G., Miao L., Wang M. et al. The postoperative immunosuppressive phenotypes of peripheral T helper cells are associated with poor prognosis of breast cancer patients // *Immunol. Invest.* 2017. Vol. 46. № 7. P. 647–662.
76. Gaur P., Qadir G.A., Upadhyay S. et al. Skewed immunological balance between Th17 (CD4(+)IL17A (+)) and Treg (CD4 (+)CD25 (+)FOXP3 (+)) cells in human oral squamous cell carcinoma // *Cell Oncol. (Dordr.)*. 2012. Vol. 35. № 5. P. 335–343.
77. Kobayashi M., Kubo T., Komatsu K. et al. Changes in peripheral blood immune cells: their prognostic significance in metastatic renal cell carcinoma patients treated with molecular targeted therapy // *Med. Oncol.* 2013. Vol. 30. № 2. P. 556.
78. Tilak T.V., Sharawat S., Gupta R. et al. Circulating T-regulatory cells in PNET: a prospective study // *Pediatr. Blood Cancer.* 2014. Vol. 61. № 2. P. 228–232.
79. Tucci M., Stucci L.S., Mannavola F. et al. Defective levels of both circulating dendritic cells and T-regulatory cells correlate with risk of recurrence in cutaneous melanoma // *Clin. Transl. Oncol.* 2019. Vol. 21. № 7. P. 845–854.
80. Adotevi O., Pere H., Ravel P. et al. A decrease of regulatory T cells correlates with overall survival after sunitinib-based antiangiogenic therapy in metastatic renal cancer patients // *J. Immunother.* 2010. Vol. 33. № 9. P. 991–998.
81. Bencsikova B., Budinska E., Selingerova I. et al. Circulating T cell subsets are associated with clinical outcome of anti-VEGF-based 1<sup>st</sup>-line treatment of metastatic colorectal cancer patients: a prospective study with focus on primary tumor sidedness // *BMC Cancer.* 2019. Vol. 19. № 1. P. 687.
82. Kastelan Z., Lukac J., Derezić D. et al. Lymphocyte subsets, lymphocyte reactivity to mitogens, NK cell activity and neutrophil and monocyte phagocytic functions in patients with bladder carcinoma // *Anticancer Res.* 2003. Vol. 23. № 6d. P. 5185–5189.
83. Farren M.R., Mace T.A., Geyer S. et al. Systemic immune activity predicts overall survival in treatment-naive patients with metastatic pancreatic cancer // *Clin. Cancer Res.* 2016. Vol. 22. № 10. P. 2565–2574.
84. Кадагидзе З.Г., Славина Е.Г., Абрамов М.Е. и др. Новый иммуномодулятор рефнол в лечении онкологических больных // *Фарматека.* 2013. № 8 (261). P. 71–74.
85. van Bokhorst-De Van Der Schueren M.A., Quak J.J., von Blomberg-van der Flier B.M. et al. Effect of perioperative nutrition, with and without arginine supplementation, on nutritional status, immune function, postoperative morbidity, and survival in severely malnourished head and neck cancer patients // *Am. J. Clin. Nutr.* 2001. Vol. 73. № 2. P. 323–332.
86. Соловьева И.Г., Егоров Д.Н., Черенкова М.М. и др. Экспрессия HLA-DR на моноцитах и результаты лечения больных раком желудка // *Медицинская иммунология.* 2004. Т. 6. № 6. С. 523–528.

## Characteristics of Adoptive Immune System as Prognostic or Predictive Factors in the Patients with Solid Tumors: a Systematic Review

A.V. Novik, PhD<sup>1,2</sup>, S.A. Protsenko, PhD, Prof.<sup>1</sup>, I.A. Baldueva, PhD<sup>1</sup>

<sup>1</sup> N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology

<sup>2</sup> Saint-Petersburg State Pediatric Medical University

Contact person: Alexey V. Novik, anovik@list.ru

*Immune system assessment may be used as a predictive or prognostic marker in patients with solid tumors. To check this hypothesis, we performed a systematic review of clinical trial papers in PubMed and eLIBRARY systems where parameters of the adoptive immune system were assessed. We found 76 trials with 336 groups of patients (292 for T-cells and 54 for B-cells), totally with 31 201 patients included.*

*We can propose that a high amount of effector subpopulations of T-cells is a favorable factor for therapeutic efficacy and survival. In contrast, the high regulatory subsets level has the opposite role. Prognostic and predictive role of B-cells is less critical. Yet, nonlinear interactions of these cells with the endpoints of the studies promote the inclusion of B-cells parameters in the complex models of antitumor immunity.*

*Literature data collected supports the possibility to define distinct conditions of the immune system that can enhance or decrease the efficacy of different therapeutic approaches. We can propose the presence of clear immunological signals accompanying the therapeutic effect development. It is hard now to form the definitions of these conditions. Complex analysis of immunologic parameters is needed for the description of the condition properties. Immune reactivity profiling is essential in immune responsive and immune resistant tumors to assess their interaction with therapy efficacy.*

**Key words:** immune status, malignant solid tumors, prognostic factors, predictive factors, lymphocytes subsets

## ПРИЛОЖЕНИЕ

### Стратегия поиска в систематическом обзоре и описание включенных исследований

Таблица 1. Стратегия поисковых запросов, использованных в систематическом обзоре

№	Запрос	Найдено ссылок	Дата	Источник
1	Search neoplasm and blood	510 198	18.12.2019	PubMed
2	Search (lymphoma or myeloma or transplant*)	1 088 754	18.12.2019	PubMed
3	Search (predict* or prognose*)	1 595 635	18.12.2019	PubMed
4	Search (((#4) AND #2) NOT #3) NOT tissue	31 997	18.12.2019	PubMed
5	Search (cluster or classif*) Filters: Clinical Trial	36 523	18.12.2019	PubMed
6	Search (((#5 or #3)) AND #1) NOT #2) NOT tissue Filters: Clinical Trial	3076	18.12.2019	PubMed
7	Search #6 and .... (пункты 7.1–7.57)	–	–	–
7.1.	T lymphocytes	16	18.12.2019	PubMed
7.2.	T-cell	50	18.12.2019	PubMed
7.3.	OKT3	1	18.12.2019	PubMed
7.4.	CD3	26	18.12.2019	PubMed
7.5.	helper	20	18.12.2019	PubMed
7.6.	CD4	68	18.12.2019	PubMed
7.7.	OKT4	2	18.12.2019	PubMed
7.8.	HLA-Dr	14	18.12.2019	PubMed
7.9.	HLA DR	1	18.12.2019	PubMed
7.10.	HLADR	0	18.12.2019	PubMed
7.11.	effector	12	18.12.2019	PubMed
7.12.	CTL	95	18.12.2019	PubMed
7.13.	CD8	54	18.12.2019	PubMed
7.14.	OKT8	3	18.12.2019	PubMed
7.15.	NK-cell	1	18.12.2019	PubMed
7.16.	natural killer	22	18.12.2019	PubMed
7.17.	cd16	9	18.12.2019	PubMed
7.18.	CD56	10	18.12.2019	PubMed
7.19.	NKT	3	18.12.2019	PubMed
7.20.	IgA	802 <sup>1</sup>	18.12.2019	PubMed
7.21.	IgG	57	18.12.2019	PubMed
7.22.	IgM	76	18.12.2019	PubMed
7.23.	CD19	2	18.12.2019	PubMed
7.24.	CD20	2	18.12.2019	PubMed
7.25.	B-cell	2	18.12.2019	PubMed
7.26.	B cell	8	18.12.2019	PubMed
7.27.	B lymph	1	18.12.2019	PubMed
7.28.	B-lymph	9	18.12.2019	PubMed
7.29.	CD71	0	18.12.2019	PubMed
7.30.	CD38	0	18.12.2019	PubMed
7.31.	CD1d	0	18.12.2019	PubMed
7.32.	CD27	4	18.12.2019	PubMed
7.33.	CD28	3	18.12.2019	PubMed
7.34.	NKG	1	18.12.2019	PubMed
7.35.	CD25	12	18.12.2019	PubMed
7.36.	CD127	2	18.12.2019	PubMed
7.37.	FOXP3	14	18.12.2019	PubMed
7.38.	treg	12	18.12.2019	PubMed
7.39.	CD45	14	18.12.2019	PubMed
7.40.	CD62	1	18.12.2019	PubMed
7.41.	naïve	61	18.12.2019	PubMed
7.42.	central memory	3	18.12.2019	PubMed
7.43.	double positive	0	18.12.2019	PubMed
7.44.	double negative	0	18.12.2019	PubMed
7.45.	phytohemagglutinin	5	18.12.2019	PubMed
7.46.	cona	15	18.12.2019	PubMed
7.47.	concanavalin A	3	18.12.2019	PubMed
7.48.	lymphocyte	241	18.12.2019	PubMed
7.49.	monocyte	39	18.12.2019	PubMed
7.50.	neutrophil	86	18.12.2019	PubMed
7.51.	granulocyte	52	18.12.2019	PubMed
7.52.	mononuclear	79	18.12.2019	PubMed
7.53.	CD14	4	18.12.2019	PubMed
7.54.	triple-positive activated lymphocytes	1	18.12.2019	PubMed
7.55.	TrPAL	1	18.12.2019	PubMed
7.56.	NLR	32	18.12.2019	PubMed
7.57.	PBMC	30	18.12.2019	PubMed
8	(злокачественная опухоль или рак или саркома) и не (лимфома или миелома или лимфопролиферативный или лейкоз) и (предикт* или прогноз*) и кровь и не (ткань или опухоль-инфильтрир)	66025	19.12.2019	eLIBRARY
9	Пункт 8 и (CD или эффекторный или хелпер или цитотоксические или моноциты или нейтрофилы или НЛИ или NLR или иммунорегуляторный или регуляторные или супрессоры)	152	19.12.2019	eLIBRARY
10	Кадагидзе З.Г., Заботина Т.Н., Савченко А.А., Чердынцева Н.В., Козлов В.А., Черных Е.Р., Никипелова Е.А., Златник Е.Ю., Стахеева М.Н., Балдуева И.А. + (рак или саркома или злокачественный)	752	19.12.2019	eLIBRARY
11	Пункты 9 и 10	861	19.12.2019	eLIBRARY
12	NK CD8 ratio neoplasm blood	304	20.01.2020	PubMed
13	Treg ratio neoplasm blood	263	20.01.2020	PubMed

<sup>1</sup> При поиске с учетом регистра найдена одна публикация.

Таблица 2. Результаты исследований, описывавших состояние адаптивной иммунной системы, включенных в систематический обзор

Автор, год	Количество больных	Диагноз	Группа пациентов	Лечение	Время измерения	Динамика показателя	ОВ	ВБП	КЭ	Стадия	Точка отсечения (С)	Ссылка
<i>Альфа-бета-T-клетки (CD3<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup>)</i>												
Gousias K., 2010	49	ГБ	НД	НД	До	↑	НД	НД	НД	↑	НД	[39]
Лечиницер М.Р., 2013	54	ЗСО	НД	Рефног	До	0	НД	НД	0	НД	НД	[6, 7]
Лечиницер М.Р., 2013	54	ЗСО	НД	Рефног	Дин	0	НД	НД	0	НД	НД	[6, 7]
Никипелова Е.А., 2017	73	КРР	НД	НД	До	↑(П)	НД	НД	НД	НД	НД	[1]
Kirkwood J.M., 2002	148	Мел	IIВ-III	Интерферон альфа	До	0	НД	0	НД	НД	НД	[3]
Kirkwood J.M., 2002	148	Мел	IIВ-III	Интерферон альфа	Дин	0	НД	0	НД	НД	НД	[3]
Neagu M., 2013	143	Мел	I-IV ст.	НД	До	0	НД	НД	НД	0	НД	[40]
de Coana Y.P., 2017	43	Мел	IV ст.	Ипилимумаб	До	0	0	НД	0	НД	НД	[4]
Кадагидзе З.Г., 2017	120	Мел	IV ст.	Ипилимумаб	До	↑(П)	↑	НД	НД	НД	НД	[2]
Савченко А.А., 2009	120	НМРЛ	Мужчины, M0	НД	До	0	НД	НД	НД	N	НД	[24, 33]
Riemann D., 2019	57	НМРЛ	T1-4N0M0	Хир	До	0	0	НД	НД	НД	НД	[41]
Mazzaschi G., 2019	31	НМРЛ	НД	Ниволумаб	До	0	НД	НД	0	НД	НД	[42]
Mazzaschi G., 2019	31	НМРЛ	НД	Ниволумаб	Дин	↑(П)	НД	НД	НД	↑	НД	[42]
Sears H.F., 1980	24	ОС	НД	Хир, ХТа	До	0	НД	0	НД	НД	НД	[43]
Bentdal O.H., 1996	35	Пищ	НД	Хир	До	↑(П)	НД	НД	НД	↓	НД	[44]
Гранов А.М., 2009	175	ПКР	IV ст.	Цитокины	До	0	0	НД	НД	НД	НД	[8]
Farace F., 1994	73	ПКР	Рак почки IV ст.	Интерлейкин 2, интерферон альфа	До	0	НД	НД	0	НД	НД	[45]
Millrud C.R., 2012	20	ПРГШ	T1-4N0M0	НД	До	0	НД	НД	НД	T	НД	[46]
Nakamura H., 2000	287	Рак легкого	I-IV ст., все гистотипы	НД	До	0	НД	НД	НД	0	НД	[47]
Неродо Г.А., 2012	191	РВ	I-IV ст.	НД	До	0	НД	НД	НД	0	НД	[18]
Неродо Г.А., 2013	81	РВ	III ст.	НД	До	↑(П)	НД	↑	НД	НД	НД	[34]
Витковский Ю.А., 2007	68	РГ	T2-4N0M0	НД	До	-	НД	НД	НД	T	НД	[48]
Wolf G.T., 2002	39	РГ	III-IV ст.	ХЛТ	До	0	НД	НД	0	НД	НД	[49]
Yu Q.M., 2012	846	РЖ	I-IV ст.	Хир, ХТ, симптоматическое лечение	До	0	НД	НД	НД	0	НД	[50]
Соловьева И.Г., 2006	167	РЖ	НД	Хир	До	0	НД	НД	НД	0	НД	[23]
Казакова Н.Н., 2009	56	РЖ	II-IV ст.	НД	До	↑(Д)	НД	НД	НД	↑	НД	[25]
Кухарев Я.В.	269	РМЖ	T1-4N0-3M0	ХТ по схеме CMFh/CAFh	До	0	НД	НД	0	НД	НД	[21]
Барсуков В.Ю., 2007	90	РМЖ	I-IV	Хир	До	↓(Д)	НД	НД	НД	↓	НД	[28]
Черткова А.И., 2015	51	РМЖ	Неоперабельный	ХТ ± трастузумаб	До	0	НД	НД	0	НД	НД	[5]
Murta E.F., 2000	30	РМЖ	T3N0M0 II ст. или TхN1-2 III ст.	ХТ по схеме FECн	До	0	НД	НД	0	НД	НД	[51]
Xu T., 2014	169	РНГ	НД	НД	До	0	НД	0	НД	НД	НД	[52]
Hu F.J., 2012	94	РНГ	НД	ХЛТ	До	0	НД	НД	НД	0	НД	[53]
Santegoets S.J., 2012	29	РП	Кастрационно-резистентный	GVAX + ипилимумаб	Дин	0	0	НД	0	НД	НД	[9]
Liu C., 2017	212	РПЖ	Нерезектабельный	Гемцитабин	До	0	0	НД	НД	НД	НД	[54]
Nowak M., 2018	49	РЯ	Рак яичников I-IV ст.	Неполная циторедукция	До	0	НД	НД	НД	0	НД	[55]
Nowak M., 2018	49	РЯ	Рак яичников I-IV ст.	Неполная циторедукция	Дин	0	НД	НД	НД	0	НД	[55]
Soygur T., 1999	60	УР	Рак мочевого пузыря	ХТ по схеме MVAC	До	0	НД	НД	НД	0	НД	[56]
Soygur T., 1999	30	УР	Рак мочевого пузыря	ХТ по схеме MVAC	До	↑(П)	НД	НД	↑	НД	НД	[57]
<i>T-хелперы (CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>)</i>												
Gousias K., 2010	49	ГБ	Глиомы	НД	До	↑	НД	НД	НД	↓	НД	[39]
Jan C.I., 2018	27	ГБ	НД	ДК-вакцина, ХТ	До	0	0	НД	НД	НД	НД	[58]
Лечиницер М.Р., 2013	54	ЗСО	НД	Рефног	До	0	НД	НД	0	НД	НД	[6, 7]
Лечиницер М.Р., 2013	54	ЗСО	НД	Рефног	Дин	0	НД	НД	0	НД	НД	[6, 7]
Tang C., 2017	22	ЗСО	Рефрактерные к терапии	Ипилимумаб + стереотаксическая ЛТ	До	0	НД	НД	0	НД	НД	[59]
Wang H., 2015	108	КРР	Рак прямой кишки	ХТн	До	0	НД	НД	0	НД	НД	[60]
Kirkwood J.M., 2002	148	Мел	IIВ-III	Интерферон альфа	До	0	НД	0	НД	НД	НД	[3]
Kirkwood J.M., 2002	148	Мел	IIВ-III	Интерферон альфа	Дин	0	НД	0	НД	НД	НД	[3]
Neagu M., 2013	143	Мел	I-IV ст.	НД	До	0	НД	НД	НД	0	НД	[40]
Кадагидзе З.Г., 2017	120	Мел	IV ст.	НД	До	↓(Д)	↑	НД	НД	НД	НД	[2]
Кадагидзе З.Г., 2017	120	Мел	IV ст.	Ипилимумаб	Дин	↓(Д)	↓	НД	НД	НД	НД	[2]
de Coana Y.P., 2017	43	МЕЛ	IV ст.	Ипилимумаб	До	0	0	НД	0	НД	НД	[4]
Leonovich A.A., 2017	24	Мел	IV ст.	Темозоламид	До	0	НД	0	НД	НД	НД	[61]
Савченко А.А., 2009	120	НМРЛ	Мужчины, M0	НД	До	0	НД	НД	НД	N	НД	[24, 33]
Skachkova O.V., 2013	60	НМРЛ	IIВ-IIIА	ДК-вакцина	До	↑(П)	НД	НД	↑	НД	НД	[62]
Riemann D., 2019	57	НМРЛ	T1-4N0M0	Хир	До	0	0	НД	НД	НД	НД	[41]
Mazzaschi G., 2019	31	НМРЛ	НД	Ниволумаб	До	0	НД	НД	0	НД	НД	[42]
Mazzaschi G., 2019	31	НМРЛ	НД	Ниволумаб	Дин	↑(П)	НД	НД	↑	НД	НД	[42]
Bentdal O.H., 1996	35	Пищ	НД	Хир	До	0	НД	НД	НД	0	НД	[44]
Kato R., 2018	20	Пищ	IV ст.	Ниволумаб	До	0	НД	НД	0	НД	НД	[11]



Автор, год	Количество больных	Диагноз	Группа пациентов	Лечение	Время измерения	Динамика показателя	ОВ	ВБП	КЭ	Стадия	Точка отсечения (С)	Ссылка
Kato R., 2018	20	Пищ	IV ст.	Ниволумаб	Дин	0	НД	НД	0	НД	НД	[11]
Гранов А.М., 2009	175	ПКР	IV ст.	Цитокины	До	0	0	НД	НД	НД	НД	[8]
Millrud C.R., 2012	20	ПРГШ	T1-4N0M0	НД	До	↑(П)	НД	НД	НД	↑	НД	[46]
Nakamura H., 2000	287	Рак легкого	I-IV ст., все гистотипы	НД	До	0	НД	НД	НД	0	НД	[47]
Витковский Ю.А., 2007	68	РГ	T2-4N0M0	НД	До	0	НД	НД	НД	Т	НД	[48]
Wolf G.T., 2002	39	РГ	III-IV ст.	ХЛТ	До	0	НД	НД	0	НД	НД	[49]
Стахеева М.Н., 2018	30	РГ	НД	ХТ по схеме РСн + ЛТ	Дин	↑	НД	НД	↑	НД	НД	[15, 31]
Yu Q.M., 2012	846	РЖ	I-IV ст.	Хир, ХТ	До	0	НД	НД	НД	0	НД	[50]
Соловьева И.Г., 2006	167	РЖ	НД	Хир	До	↓	НД	НД	НД	↑	НД	[23]
Казакова Н.Н., 2009	56	РЖ	II-IV стадии	НД	До	↑(Д)	НД	НД	НД	↑	НД	[25]
Барсуков В.Ю., 2007	90	РМЖ	I-IIIВ	Хир	До	↓(Д)	НД	НД	НД	↑	НД	[28]
Черткова А.И., 2015	51	РМЖ	Неоперабельный	ХТ ± трастузумаб	До	0	НД	НД	0	НД	НД	[5]
Murta E.F., 2000	30	РМЖ	T3N0M0 II ст. или TхN1-2 III ст.	ФЕС неоадьювант	До	0	НД	НД	0	НД	НД	[51]
Nicolini A., 2014	29	РМЖ	IV ст., гормонозависимый	Гормонотерапия, интерлейкин 2, интерферон альфа	До	0	НД	НД	0	НД	НД	[63]
Nicolini A., 2014	29	РМЖ	IV ст.	Гормонотерапия, интерлейкин 2, интерферон альфа	Дин	↑(П)	НД	НД	НД	↑	НД	[63]
Xu T., 2014	169	РНГ	НД	НД	До	0	НД	0	НД	НД	НД	[52]
Hu F.J., 2012	94	РНГ	НД	ХЛТ	До	0	НД	НД	НД	0	НД	[53]
Santegoets S.J., 2012	29	РП	Кастрационно-резистентный рак	Prostate GVAX + ипилимумаб	Дин	0	НД	НД	0	НД	НД	[9]
Liu C., 2017	212	РПЖ	Нерезектабельный	Гемцитабин	До	0	0	НД	НД	НД	НД	[54]
Nowak M., 2018	49	РЯ	I-IV ст.	Хир	До	0	НД	НД	НД	0	НД	[55]
Nowak M., 2018	49	РЯ	I-IV ст.	Хир	Дин	0	НД	НД	НД	0	НД	[55]
Soygur T., 1999	60	УР	Рак мочевого пузыря	ХТ по схеме MVAC	До	0	НД	НД	НД	0	НД	[56]
Soygur T., 1999	30	УР	Рак мочевого пузыря	ХТ по схеме MVAC	До	↑(П)	НД	НД	↑	НД	НД	[57]
<i>Наивные Т-хелперы (CD4<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup>)</i>												
Riemann D., 2019	57	НМРЛ	T1-4N0M0	Хир	До	↑(М)	↑-	НД	НД	НД	0,120	[41]
Boucek J., 2010	112	ПРГШ	НД	Радикальное лечение (Хир, ЛТ, ХЛТ)	До	↑(П)	НД	НД	НД	↑Т	НД	[64]
<i>Т-хелперы – клетки памяти (CD4<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup>)</i>												
Mazzaschi G., 2019	31	НМРЛ	НД	Ниволумаб	До	0	НД	НД	0	НД	НД	[42]
Kwa M., 2018	23	РМЖ	Гормоноположительный М+	Экземестан + циклофосфан 50 мг ежедневно	До	0	НД	НД	0	НД	НД	[65]
Santegoets S.J., 2012	29	РП	Кастрационно-резистентный рак	Prostate GVAX + ипилимумаб	Дин	↑(М)	↑	НД	НД	НД	НД	[9]
<i>Т-хелперы – клетки центральной памяти</i>												
de Coana Y.P., 2017	43	Мел	IV ст.	Ипилимумаб	До	0	0	НД	0	НД	НД	[4]
Mazzaschi G., 2019	31	НМРЛ	НД	Ниволумаб	До	0	НД	НД	0	НД	НД	[42]
Kwa M., 2018	23	РМЖ	Гормоноположительный М+	Экземестан + циклофосфан 50 мг ежедневно	До	0	НД	НД	0	НД	НД	[65]
Santegoets S.J., 2012	29	РП	Кастрационно-резистентный	Prostate GVAX + ипилимумаб	До	↑(М)	↓	НД	НД	НД	НД	[9]
<i>Т-хелперы – клетки эффекторной памяти</i>												
de Coana Y.P., 2017	43	Мел	IV ст.	Ипилимумаб	До	0	0	НД	0	НД	НД	[4]
Mazzaschi G., 2019	31	НМРЛ	НД	Ниволумаб	До	↑(П)	НД	НД	↑	НД	НД	[42]
Kato R., 2018	20	Пищ	IV ст.	Ниволумаб	До	0	НД	НД	0	НД	НД	[11]
Kato R., 2018	20	Пищ	IV ст.	Ниволумаб	Дин	↑	НД	НД	↑	НД	НД	[11]
Kwa M., 2018	23	РМЖ	Гормоноположительный М+	Экземестан + циклофосфан 50 мг ежедневно	До	0	НД	НД	0	НД	НД	[65]
Santegoets S.J., 2012	29	РП	Кастрационно-резистентный рак	Prostate GVAX + ипилимумаб	До	↑(М)	↓	НД	НД	НД	НД	[9]
<i>CD25<sup>+</sup>-лимфоциты</i>												
Hu F.J., 2012	94	Назофарингеальный рак	НД	ХЛТ	До	0	НД	НД	НД	0	НД	[53]
Гранов А.М., 2009	175	ПКР	IV ст.	Цитокины	До	0	0	НД	НД	НД	НД	[8]
Farace F., 1994	73	ПКР	IV ст.	Интерлейкин 2, интерферон альфа	До	0	НД	0	НД	НД	НД	[45]
Yu Q.M., 2012	846	РМЖ	I-IV ст.	Хир, ХТ, симптоматическое лечение	До	0	НД	НД	НД	0	НД	[50]
Кухарев Я.В.	269	РМЖ	T1-4N0-3M0	ХТ по схеме CMFн/CAFн	До	↑(П)	НД	НД	НД	НД	↑	[21]
Кухарев Я.В.	269	РМЖ	T1-4N0-3M0	ХТ по схеме CMFн/CAFн	До	↑↓(Д)	НД	НД	НД	↑	НД	[21]
Murta E.F., 2000	30	РМЖ	T3N0M0 II ст. или TхN1-2 III ст.	ХТ по схеме ФЕСн	До	0	НД	НД	0	НД	НД	[51]

Автор, год	Количество больных	Диагноз	Группа пациентов	Лечение	Время измерения	Динамика показателя	ОВ	ВБП	КЭ	Стадия	Точка отсечения (С)	Ссылка
<i>Активированные CD25 T-хелперы (CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>)</i>												
Мишинов С.В., 2013	44	ГБ	НД	Хир	До	↑(П)	↑	НД	НД	НД	НД	[22]
Лечиницер М.Р., 2013	54	ЗСО	НД	Рефног	До	0	НД	НД	0	0	НД	[6, 7]
Лечиницер М.Р., 2013	54	ЗСО	НД	Рефног	Дин	0	НД	НД	0	0	НД	[6, 7]
Neagu M., 2013	143	Мел	I–IV ст.	НД	До	↑	НД	НД	НД	↑	НД	[40]
Кадагидзе З.Г., 2017	120	Мел	IV ст.	Ипилимуаб	Дин	0	НД	НД	0	0	НД	[2]
Новик А.В., 2019	57	Мел	IV ст.	Дакарбазин ± мелатонин или метформин	До	↑(П)	НД	НД	НД	↑	НД	[14]
Boucek J., 2010	112	ПРГШ	НД	Радикальное лечение (Хир, ЛТ, ХЛТ)	До	0	НД	НД	НД	0	НД	[64]
Boucek J., 2010	112	ПРГШ	НД	Радикальное лечение (Хир, ЛТ, ХЛТ)	До	↑(П)	НД	НД	↓	НД	НД	[64]
Nicolini A., 2014	29	РМЖ	IV ст., гормонозависимый	Гормонотерапия, интерлейкин 2, интерферон альфа	До	0	НД	НД	0	0	НД	[63]
Nicolini A., 2014	29	РМЖ	IV ст.	Гормонотерапия, интерлейкин 2, интерферон альфа	Дин	0	НД	НД	0	0	НД	[63]
Nowak M., 2018	49	РЯ	I–IV ст.	Хир	До	0	НД	НД	НД	0	НД	[55]
Nowak M., 2018	49	РЯ	I–IV ст.	Хир	Дин	↑	НД	НД	НД	↑	НД	[55]
<i>CD4<sup>+</sup>CTLA4</i>												
Santegoets S.J., 2012	29	РП	Кастрационно-резистентный	Prostate GVAX + ипилимуаб	Дин	0	0	НД	0	НД	НД	[9]
Santegoets S.J., 2012	29	РП	Кастрационно-резистентный	Prostate GVAX + ипилимуаб	До	↑(М)	↑	НД	НД	НД	НД	[9]
<i>Цитотоксические лимфоциты (ЦТЛ, CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>)</i>												
Gousias K., 2010	49	ГБ	Глиомы	НД	До	↑	НД	НД	НД	↓	НД	[39]
Мишинов С.В., 2013	44	ГБ	НД	Хир	До	0	0	НД	НД	НД	НД	[22]
Jan C.I., 2018	27	ГБ	НД	ДК-вакцина, ХТ	До	0	0	НД	НД	НД	НД	[58]
Лечиницер М.Р., 2013	54	ЗСО	НД	Рефног	До	0	НД	НД	0	НД	НД	[6, 7]
Лечиницер М.Р., 2013	54	ЗСО	НД	Рефног	Дин	0	НД	НД	0	НД	НД	[6, 7]
McCoy M.J., 2013	43	ЗСО	Мезотелиома плевры и рак легкого	ХТ	До	0	0	НД	НД	НД	НД	[66]
McCoy M.J., 2012	40	ЗСО	Мезотелиома плевры и рак легкого	ХТ	Дин	0	0	НД	НД	НД	НД	[67]
Tang C., 2017	22	ЗСО	Рефрактерные к терапии	Ипилимуаб + стереотаксическая ЛТ	До	↑(П)	НД	НД	↑	НД	НД	[59]
Wang H., 2015	108	КРР	Рак прямой кишки	Неоадьювантная терапия	До	0	НД	НД	0	НД	НД	[60]
Kirkwood J.M., 2002	148	Мел	IIВ–III	Интерферон альфа	До	0	НД	0	НД	НД	НД	[3]
Kirkwood J.M., 2002	148	Мел	IIВ–III	Интерферон альфа	Дин	0	НД	0	НД	НД	НД	[3]
Neagu M., 2013	143	Мел	I–IV ст.	НД	До	↓(Н)	НД	НД	↓	НД	НД	[40]
Кадагидзе З.Г., 2017	120	Мел	IV	Ипилимуаб	До	↑(Д)	↑	НД	НД	НД	НД	[2]
Новик А.В., 2019	57	Мел	IV ст.	Дакарбазин ± мелатонин или метформин	До	0	НД	НД	0	НД	НД	[14]
Новик А.В., 2019	57	Мел	IV ст.	Дакарбазин ± мелатонин или метформин	Дин	↓(П)	НД	НД	↑	НД	НД	[14]
de Coana Y.P., 2017	43	Мел	IV ст.	Ипилимуаб	До	0	0	НД	0	НД	НД	[4]
Савченко А.А., 2009	120	НМРЛ	Мужчины, M0	НД	До	↓(Д)	НД	НД	НД	↑	НД	[24, 33]
Skachkova O.V., 2013	60	НМРЛ	IIВ–IIА	ДК-вакцина	До	0	НД	НД	0	НД	НД	[62]
Riemann D., 2019	57	НМРЛ	T1–4N0M0	Хир	До	0	0	НД	НД	НД	НД	[41]
Mazzaschi G., 2019	31	НМРЛ	НД	Ниволумаб	До	0	НД	НД	0	НД	НД	[42]
Mazzaschi G., 2019	31	НМРЛ	НД	Ниволумаб	Дин	0	НД	НД	0	НД	НД	[42]
Bentdal O.H., 1996	35	Пищ	НД	Хир	До	0	НД	НД	НД	0	НД	[44]
Kato R., 2018	20	Пищ	IV ст.	Ниволумаб	До	0	НД	НД	0	НД	НД	[11]
Kato R., 2018	20	Пищ	IV ст.	Ниволумаб	Дин	0	НД	НД	0	НД	НД	[11]
Millrud C.R., 2012	20	ПРГШ	T1–4N0M0	НД	До	↓(П)	НД	НД	НД	↑	НД	[46]
Nakamura H., 2000	287	Рак легкого	I–IV ст., все гистотипы	НД	До	0	НД	НД	НД	0	НД	[47]
Витковский Ю.А., 2007	68	РГ	T2–4N0M0	НД	До	0	НД	НД	НД	↑	НД	[48]
Wolf G.T., 2002	39	РГ	III–IV ст.	ХЛТ	До	0	НД	НД	НД	0	НД	[49]
Стахеева М.Н., 2018	30	РГ	НД	НД	Дин	↑(П)	НД	НД	↑	НД	НД	[15]
Стахеева М.Н., 2013	25	РГ	НД	ХТ по схеме РСн + ЛТ	Дин	↑(П)	НД	НД	↑	НД	НД	[31]
Yu Q.M., 2012	846	РЖ	I–IV ст.	Хир, ХТ, симптоматическое лечение	До	0	НД	НД	НД	0	НД	[50]
Соловьева И.Г., 2006	167	РЖ	НД	Хир	До	0	НД	НД	НД	0	НД	[23]
Кухарев Я.В.	269	РМЖ	T1–4N0–3M0	ХТ по схеме СМFn/САFn	До	0	НД	НД	0	НД	НД	[21]

Автор, год	Количество больных	Диагноз	Группа пациентов	Лечение	Время измерения	Динамика показателя	ОВ	ВВП	КЭ	Стадия	Точка отсечения (С)	Ссылка
Барсуков В.Ю., 2007	90	РМЖ	I-III	Хир	До	↑ (Д)	НД	НД	НД	↑	НД	[28]
Кадагидзе З.Г., 2014	75	РМЖ	I-III ст.	НД	До	↑ (П)	НД	НД	НД	↓	НД	[27]
Черткова А.И., 2015	51	РМЖ	Неоперабельный	ХТ ± трастузумаб	До	0	НД	НД	0	НД	НД	[5]
Murta E.F., 2000	30	РМЖ	T3N0M0 II ст. или TхN1-2 III ст.	ФЕС неоадьювант	До	0	НД	НД	0	НД	НД	[51]
Nicolini A., 2014	29	РМЖ	IV ст., гормонозависимый	ГТ, интерлейкин 2, интерферон альфа	До	0	НД	НД	0	НД	НД	[63]
Nicolini A., 2014	29	РМЖ	IV ст.	ГТ, интерлейкин 2, интерферон альфа	Дин	↑ (П)	НД	НД	↑	НД	НД	[63]
Xu T., 2014	169	РНГ	НД	НД	До	0	НД	0	НД	НД	НД	[52]
Hu F.J., 2012	94	РНГ	НД	ХЛТ	До	0	НД	НД	НД	0	НД	[53]
Гранов А.М., 2009	175	РП	IV ст.	Цитокины	До	0	0	НД	НД	НД	НД	[8]
Santegoets S.J., 2012	29	РП	Кастрационно-резистентный рак	Prostate GVAX + ипилимумаб	Дин	0	0	НД	0	НД	НД	[9]
Santegoets S.J., 2012	29	РП	Кастрационно-резистентный рак	Prostate GVAX + ипилимумаб	До	↑ (М)	↑	НД	НД	НД	НД	[9]
Liu C., 2017	212	РПЖ	Нерезектабельный	Гемцитабин	До	0	0	НД	НД	НД	НД	[54]
Nowak M., 2018	49	РЯ	I-IV ст.	Неполная циторедукция	До	0	НД	НД	НД	0	НД	[55]
Nowak M., 2018	49	РЯ	I-IV ст.	Неполная циторедукция	Дин	0	НД	НД	НД	0	НД	[55]
Soygur T., 1999	60	УР	Рак мочевого пузыря	ХТ по схеме MVAC	До	0	НД	НД	НД	0	НД	[56]
Soygur T., 1999	30	УР	Рак мочевого пузыря	ХТ по схеме MVAC	До	↑ (П)	НД	НД	↑	НД	НД	[57]
<i>Наивные CD8<sup>+</sup>-клетки</i>												
Riemann D., 2019	57	НМРЛ	T1-4N0M0	Хир	До	↑ (М)	↑-	НД	НД	НД	0,04	[41]
Kwa M., 2018	23	РМЖ	Гормоноположительный M+	Экземестан + циклофосфан 50 мг ежедневно	До	0	НД	НД	0	НД	НД	[65]
<i>CB8<sup>+</sup>-клетки центральной памяти</i>												
de Coana Y.P., 2017	43	Мел	Меланома, IV ст.	Ипилимумаб	До	0	0	НД	0	НД	НД	[4]
Kwa M., 2018	23	РМЖ	Гормоноположительный M+	Экземестан + циклофосфан 50 мг ежедневно	До	0	НД	НД	0	НД	НД	[65]
Santegoets S.J., 2012	29	РП	Кастрационно-резистентный рак	Prostate GVAX + ипилимумаб	Дин	0	0	НД	0	НД	НД	[9]
Santegoets S.J., 2012	29	РП	Кастрационно-резистентный рак	Prostate GVAX + ипилимумаб	До	↑ (М)	↑	НД	НД	НД	НД	[9]
<i>CD8<sup>+</sup>-клетки эффекторной памяти</i>												
de Coana Y.P., 2017	43	Мел	IV ст.	Ипилимумаб	До	0	0	НД	0	НД	НД	[4]
de Coana Y.P., 2017	43	Мел	IV ст.	Ипилимумаб	После	↑ (П)	↑	НД	НД	НД	НД	[4]
Kato R., 2018	20	Пищ	IV ст.	Ниволумаб	До	0	НД	НД	0	НД	НД	[11]
Kato R., 2018	20	Пищ	IV ст.	Ниволумаб	Дин	0	НД	НД	0	НД	НД	[11]
Kwa M., 2018	23	РМЖ	Гормоноположительный M+	Экземестан + циклофосфан 50 мг ежедневно	До	0	НД	НД	0	НД	НД	[65]
Santegoets S.J., 2012	29	РП	Кастрационно-резистентный рак	Prostate GVAX + ипилимумаб	Дин	0	0	НД	0	НД	НД	[9]
Santegoets S.J., 2012	29	РП	Кастрационно-резистентный рак	Prostate GVAX + ипилимумаб	До	↑ (М)	↑	НД	НД	НД	НД	[9]
<i>T-регуляторные клетки (Treg, CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>)</i>												
Quillen V., 2019	107	ГБ	НД	Бевацизумаб ± ХТ, ХТ	До	↑	↓	НД	НД	НД	0,011	[13]
Лечиницер М.Р., 2013	54	ЗСО	НД	Рефног	До	0	НД	НД	0	НД	НД	[6, 7]
Лечиницер М.Р., 2013	54	ЗСО	НД	Рефног	Дин	0	НД	НД	0	НД	НД	[6, 7]
Wang H., 2015	108	КРР	Рак прямой кишки	Неоадьювантная терапия	До	0	НД	НД	0	НД	НД	[60]
Wang H., 2015	108	КРР	Рак прямой кишки	Неоадьювантная терапия	Дин	↑ (П)	НД	НД	↓	НД	НД	[60]
Кадагидзе З.Г., 2017	120	Мел	IV ст.	Ипилимумаб	До	↑ (П)	↑	НД	НД	НД	НД	[2]
de Coana Y.P., 2017	43	Мел	IV ст.	Ипилимумаб	До	0	0	НД	0	НД	НД	[4]
Гранов А.М., 2009	175	ПКР	IV ст.	Цитокины	До	↑ (М)	↑	НД	НД	НД	НД	[8, 68]
Саяпина М.С., 2017	41	ПКР	НД	До	До	↑	НД	НД	↓	НД	НД	[69]
Черткова А.И., 2015	51	РМЖ	Неоперабельный	ХТ ± трастузумаб	До	↑ (П)	НД	НД	↑	НД	НД	[5]
Славина Е.Г., 2016	32	РМЖ	НД	Цисплатин, паклитаксел	До	↑ (Д)	НД	↑	НД	НД	НД	[70, 71]
Vergati M., 2011	23	РП	Кастрационно-резистентный	PSA-TRICOM (вакцина)	Дин	↓	↑	НД	НД	НД	НД	[72]
Wei S., 2007	24	РЯ	НД	Интерлейкин 2	До	0	НД	НД	0	НД	НД	[73]
Wei S., 2007	24	РЯ	НД	Интерлейкин 2	После	↑ (П)	НД	НД	↓	НД	НД	[73]
<i>T-регуляторные клетки (Treg, CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>low</sup>)</i>												
McCoy M.J., 2013	43	ЗСО	Мезотелиома плевры и рак легкого	ХТ	До	↑ (М)	↓-	НД	НД	НД	7,5% от Th	[66]
McCoy M.J., 2012	40	ЗСО	Мезотелиома плевры и рак легкого	ХТ	Дин	0	0	НД	НД	НД	НД	[67]
Riemann D., 2019	57	НМРЛ	T1-4N0M0	Хир	До	↑ (М)	↓*	НД	НД	НД	10%	[41]
Chen R., 2019	103	РМЖ	НД	Хир	Дин	↑	НД	↓	НД	НД	НД	[74]
Chen R., 2019	103	РМЖ	НД	Хир	До	↑	НД	НД	НД	↑	НД	[74]
Fu G., 2017	52	РМЖ	НД	Хир	Дин	↑	НД	↓	НД	НД	НД	[75]

Автор, год	Количество больных	Диагноз	Группа пациентов	Лечение	Время измерения	Динамика показателя	ОВ	ВБП	КЭ	Стадия	Точка отсечения (С)	Ссылка
Liu C., 2017	212	РПЖ	Нерезектабельный	Гемцитабин	До	↑(М)	↓*	НД	НД	НД	НД	[54]
<i>T-регуляторные клетки (Treg, CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> FoxP3)</i>												
Gaur P., 2012	45	ПРГШ	Первичный рак ротовой полости	НД	До	↑(П)	НД	НД	НД	↑	НД	[76]
Mazzaschi G., 2019	31	НМРЛ	НД	Ниволумаб	До	0	НД	НД	0	НД	НД	[42]
Mazzaschi G., 2019	31	НМРЛ	НД	Ниволумаб	Дин	↑(П)	НД	НД	↑	НД	НД	[42]
Kobayashi M., 2013	58	ПКР	Рак почки	Антиангиогенная терапия (ТКИ), mTOR	До	0	НД	0	НД	НД	НД	[77]
Millrud C.R., 2012	20	ПРГШ	T1–4N0M0	НД	До	0	НД	НД	НД	T	НД	[46]
Tilak T.V., 2014	37	РNET	НД	ХТ (первичное лечение)	До	0	НД	0	НД	НД	НД	[78]
Tucci M., 2019	106	Мел	I–IV ст.	Хир	До	↑(П)	НД	НД	НД	↑	НД	[79]
Tucci M., 2019	106	Мел	I–IV ст.	Хир	Дин	0	0	НД	НД	НД	× 2,5 от исходного	[79]
Adotevi O., 2010	28	ПКР	IV ст.	Сунитиниб	Дин	↓(П)	↑	НД	НД	НД	НД	[80]
Kato R., 2018	20	Пищ	IV ст.	Ниволумаб	До	0	НД	НД	0	НД	НД	[11]
Kato R., 2018	20	Пищ	IV ст.	Ниволумаб	Дин	0	НД	НД	0	НД	НД	[11]
Santegoets S.J., 2012	29	РП	Кастрационно-резистентный рак	Prostate GVAX + ипилимумаб	Дин	↑(М)	↓	НД	НД	НД	НД	[9]
Santegoets S.J., 2012	29	РП	Кастрационно-резистентный рак	Prostate GVAX + ипилимумаб	До	↑(М)	↓	НД	НД	НД	НД	[9]
<i>T-регуляторные клетки (Treg, CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> FoxP3<sup>+</sup> CD127<sup>low</sup>)</i>												
Tang C., 2017	22	ЗСО	Солидные опухоли, рефрактерные к терапии	Ипилимумаб + стереотаксическая ЛТ	До	0	НД	НД	0	НД	НД	[59]
Bencsikova B., 2019	36	КРР	IV ст.	ХТ + бевацизумаб	До	↑(М)	↓	↓	↓	НД	НД	[81]
<i>Иммунорегуляторный индекс (CD4/CD8)</i>												
Gousias K., 2010	49	ГБ	НД	НД	До	↑	НД	НД	НД	НД	↓	[39]
Лечиницер М.Р., 2013	54	ЗСО	НД	Рефнот	До	↓ (Д)	НД	НД	НД	↓	НД	[6, 7]
Лечиницер М.Р., 2013	54	ЗСО	НД	Рефнот	Дин	↑ (П)	НД	НД	НД	↑	НД	[6, 7]
Tang C., 2017	22	ЗСО	Солидные опухоли, рефрактерные к терапии	Ипилимумаб + стереотаксическая ЛТ	До	↑(П)	НД	НД	↑	НД	НД	[59]
Wang H., 2015	108	КРР	Рак прямой кишки	Неoadьювантная терапия	До	0	НД	НД	0	НД	НД	[60]
Kirkwood J.M., 2002	148	Мел	ПВ–III	Адьювантная терапия интерфероном	До	0	НД	0	НД	НД	НД	[3]
Kirkwood J.M., 2002	148	Мел	ПВ–III	Адьювантная терапия интерфероном	Дин	0	НД	0	НД	НД	НД	[3]
Neagu M., 2013	143	Мел	I–IV ст.	НД	До	↓	НД	НД	НД	↑	НД	[40]
Кадагидзе З.Г., 2017	120	Мел	IV	Ипилимумаб	Дин	↑(П)	↑	НД	НД	НД	НД	[2]
Кадагидзе З.Г., 2017	120	Мел	IV	Ипилимумаб	До	↓(П)	↑	НД	НД	НД	НД	[2]
Xu T., 2014	169	Назофарингеальный рак	НД	НД	До	0	НД	0	НД	НД	НД	[52]
Савченко А.А., 2005	81	НМРЛ	TxN0–2M0	Хир	До	0	НД	НД	НД	0	НД	[24]
Skachkova O.V., 2013	60	НМРЛ	ПВ–IIIA	ДК-вакцина	До	↑(П)	НД	НД	↑	НД	НД	[62]
Bentdal O.H., 1996	35	Пищ	НД	Хир	До	0	НД	НД	НД	0	НД	[44]
Millrud C.R., 2012	20	ПРГШ	T1–4N0M0	НД	До	↑(М)	↓	НД	НД	НД	НД	[46]
Millrud C.R., 2012	20	ПРГШ	T1–4N0M0	НД	До	↑(П)	НД	НД	НД	↑	НД	[46]
Nakamura H., 2000	287	Рак легкого	I–IV ст., все гистотипы	НД	До	0	НД	НД	НД	0	НД	[47]
Wolf G.T., 2002	39	РГ	III–IV ст.	Химиолучевая терапия	До	0	НД	НД	0	НД	НД	[49]
Yu Q.M., 2012	846	РЖ	Рак желудка I–IV ст.	Хир, ХТ, симптоматическое лечение	До	0	НД	НД	НД	НД	НД	[50]
Соловьева И.Г., 2006	167	РЖ	НД	Хир	До	0	НД	НД	НД	0	НД	[23]
Kastelan Z., 2003	34	РЖ	Рак мочевого пузыря	НД	До	↑(П)	НД	НД	НД	↓	НД	[82]
Кухарев Я.В., 2013	269	РМЖ	T1–4N0–3M0	СМФн/САФн	До	↓	НД	НД	↑	НД	НД	[21]
Барсуков В.Ю., 2007	90	РМЖ	I–IIВ	Хирургическое лечение	До	↑ (Д)	НД	НД	НД	↑	НД	[28]
Витковский Ю.А., 2007	68	РМЖ	T2–4N0M0	НД	До	0	НД	НД	НД	T	НД	[48]
Murta E.F., 2000	30	РМЖ	T3N0M0 II ст. или TxN1–2 III ст.	ФЕС неоадьювант	До	↑(П)	НД	НД	↑	НД	НД	[51]

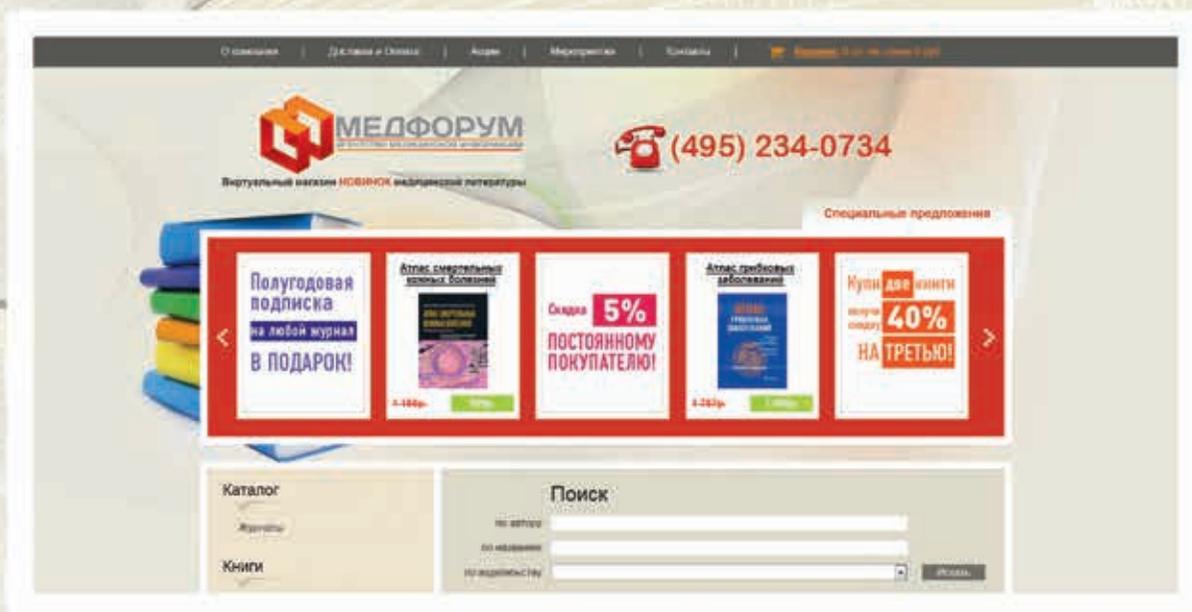
Автор, год	Количество больных	Диагноз	Группа пациентов	Лечение	Время измерения	Динамика показателя	ОВ	ВВП	КЭ	Стадия	Точка отсечения (С)	Ссылка
Liu C., 2017	212	РПЖ	Нерезектабельный рак	Гемцитабин	До	↑(М)	↓*	НД	НД	НД	НД	[54]
Nowak M., 2018	49	РЯ	I-IV ст.	Неполная циторедукция	До	0	НД	НД	НД	0	НД	[55]
Nowak M., 2018	49	РЯ	I-IV ст.	Неполная циторедукция	Дин	0	НД	НД	НД	0	НД	[55]
Soygur T., 1999	60	УР	Рак мочевого пузыря	MVAC	До	0	НД	НД	НД	0	НД	[56]
Soygur T., 1999	30	УР	Рак мочевого пузыря	MVAC	До	↑(П)	НД	НД	↑	НД	НД	[57]
<i>Отношение CD4<sup>+</sup>-клеток памяти к Treg (CD4CD45R0/CD4CD25highFOXP3)</i>												
Santegoets S.J., 2012	29	РПЖ	Кастрационно-резистентный рак	Prostate GVAX + ипилимумаб	Дин	↑(М)	↑	НД	НД	НД	НД	[9]
<i>NKT-клетки (CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>)</i>												
Лечиницер М.Р., 2013	54	ЗСО	Злокачественные опухоли	Рефнот	До	0	НД	НД	0	НД	НД	[6, 7]
Лечиницер М.Р., 2013	54	ЗСО	Злокачественные опухоли	Рефнот	Дин	0	НД	НД	0	НД	НД	[6, 7]
Кадагидзе З.Г., 2014	65	Мел	Меланома	Вакцина	До	↑(Д)	НД	НД	↓	НД	НД	[27]
Гранов А.М., 2009	175	ПКР	IV ст.	Цитокины	До	↓(М)	↑	НД	НД	НД	НД	[8]
Кадагидзе З.Г., 2014	75	РМЖ	I-III ст.	Хирургическое	До	↑(Д)	НД	НД	НД	↓	НД	[27]
Славина Е.Г., 2016	32	РМЖ	НД	Цисплатин, паклитаксел	До	↑	НД	НД	↑	НД	НД	[70, 71]
<i>CD3<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup></i>												
Лечиницер М.Р., 2013	54	ЗСО	НД	Рефнот	До	0	НД	НД	0	НД	НД	[6, 7]
Лечиницер М.Р., 2013	54	ЗСО	НД	Рефнот	Дин	0	НД	НД	0	НД	НД	[6, 7]
Черткова А.И., 2015	51	РМЖ	Неоперабельный	ХТ ± трастузумаб	До	0	НД	НД	0	НД	НД	[5]
<i>CD8<sup>+</sup>CTLA4<sup>+</sup></i>												
Santegoets S.J., 2012	29	РП	Кастрационно-резистентный рак	Prostate GVAX + ипилимумаб	Дин	0	0	НД	0	НД	НД	[9]
Farren M.R., 2016	73	РПЖ	IV ст.	Карбоплатин, паклитаксел ± онколитический вирус	До	↓(М)	↑	НД	НД	НД	НД	[83]
<i>Отношение цитотоксических лимфоцитов к регуляторным (CD8/Treg)</i>												
Santegoets S.J., 2012	29	РП	Кастрационно-резистентный рак	Prostate GVAX + ипилимумаб	Дин	↑(М)	↑	НД	НД	НД	НД	[9]
<i>CD3<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup></i>												
Лечиницер М.Р., 2013	54	ЗСО	НД	Рефнот	До	0	НД	НД	0	НД	НД	[6, 84]
Лечиницер М.Р., 2013	54	ЗСО	НД	Рефнот	Дин	0	НД	НД	0	НД	НД	[6, 7]
Kirkwood J.M., 2002	148	Мел	IIВ-III	Адъювантная терапия интерфероном	До	0	НД	0	НД	НД	НД	[3]
Kirkwood J.M., 2002	148	Мел	IIВ-III	Адъювантная терапия интерфероном	Дин	0	НД	0	НД	НД	НД	[3]
Кадагидзе З.Г., 2017	120	Мел	Меланома, IV ст.	Ипилимумаб	До	0	НД	НД	0	НД	НД	[2]
Кадагидзе З.Г., 2017	120	Мел	Меланома, IV ст.	Ипилимумаб	Дин	0	НД	НД	0	НД	НД	[2]
Савченко А.А., 2005	81	НМРЛ	TxN0-2M0	Хир	До	↑(Д, П)	НД	НД	НД	↓	НД	[24]
Соловьева И.Г., 2006	167	РЖ	Операбельный	Хир	До	↓(Д)	НД	НД	НД	↑	НД	[23]
Казакова Н.Н., 2009	56	РЖ	II-IV ст.	НД	До	0	НД	НД	НД	0	НД	[25]
Черткова А.И., 2015	51	РМЖ	Неоперабельный	ХТ ± трастузумаб	До	0	НД	НД	0	НД	НД	[5]
Santegoets S.J., 2012	29	РП	Кастрационно-резистентный рак	Prostate GVAX + ипилимумаб	Дин	0	0	НД	0	НД	НД	[9]
<i>HLA-DR<sup>+</sup></i>												
Новик А.В., 2019	57	Мел	IV ст.	Дакарбазин ± мелатонин или метформин	До	↑(П)	При КЭ	НД	НД	НД	НД	[14]
van Bokhorst-De Van Der Schueren M.A., 2001	56	Пищ	Операбельный	Хирургическое	До	↓(П)	↓	НД	НД	НД	НД	[85]
Nakamura H., 2000	287	Рак легкого	I-IV ст., все гистотипы	НД	До	0	НД	НД	НД	0	НД	[47]
Соловьева И.Г., 2004	60	РЖ	Операбельный	Хир	Дин	↓(П)	↓	НД	НД	НД	НД	[86]
<i>CD71</i>												
Лечиницер М.Р., 2013	54	ЗСО	НД	Рефнот	До	0	НД	НД	0	НД	НД	[6, 7]
Лечиницер М.Р., 2013	54	ЗСО	НД	Рефнот	Дин	0	НД	НД	0	НД	НД	[6, 7]

Автор, год	Количество больных	Диагноз	Группа пациентов	Лечение	Время измерения	Динамика показателя	ОВ	ВВП	КЭ	Стадия	Точка отсечения (С)	Ссылка
<i>CD95</i>												
Лечиницер М.Р., 2013	54	ЗСО	НД	Рефнот	До	0	НД	НД	0	НД	НД	[6, 84]
Лечиницер М.Р., 2013	54	ЗСО	НД	Рефнот	Дин	0	НД	НД	0	НД	НД	[6, 84]
Кухарев Я.В.	269	РМЖ	T1-4N0-3M0	ХТ по схеме CMFн/CAFн	До	↑	НД	НД	НД	↑	НД	[21]
Кормош Н.Г., 2013	124	РЯ	НД	ХТ	До	↓(П)	↑	НД	НД	НД	НД	[26]
Гранов А.М., 2009	175	ПКР	IV ст.	Цитокнины	До	0	0	НД	НД	НД	НД	[8]
Farren M.R., 2016	73	РПЖ	IV ст.	Карбоплатин, паклитаксел ± онколитический вирус	До	0	0	НД	НД	НД	НД	[83]
<i>Спонтанная миграция</i>												
Неродо Г.А., 2012	191	РВ	I-IV ст.	НД	До	↓(П)	НД	↑	НД	НД	НД	[18]
Неродо Г.А., 2013	81	РВ	III ст.	НД	До	↓(П)	НД	↑	НД	НД	НД	[34]
<i>Миграция с ФГА</i>												
Неродо Г.А., 2012	191	РВ	I-IV ст.	НД	До	↓(П)	НД	НД	НД	↑	НД	[18]
Неродо Г.А., 2013	81	РВ	III ст.	НД	До	↑(П)	НД	↑	НД	НД	НД	[34]
Webster D.J., 1979	31	РМЖ	M1	Гормонотерапия, 1-я линия терапии	До	0	НД	НД	0	НД	НД	[19]
Webster D.J., 1979	31	РМЖ	M1	Гормонотерапия, 1-я линия терапии	Дин	0	НД	НД	0	НД	НД	[19]
Webster D.J., 1979	30	РМЖ	M1	Химиотерапия, 1-я линия терапии	До	0	НД	НД	0	НД	НД	[19]
Webster D.J., 1979	30	РМЖ	M1	Химиотерапия, 1-я линия терапии	Дин	0	НД	НД	0	НД	НД	[19]
Kastelan Z., 2003	34	УР	Рак мочевого пузыря	НД	До	↑(П)	НД	НД	НД	↓	НД	[82]
<i>Миграция с Кон-А</i>												
Соловьева И.Г., 2006	167	РЖ	Операбельный	Хир	До	0	НД	НД	НД	0	НД	[23]
Kastelan Z., 2003	34	УР	Рак мочевого пузыря	НД	До	↑(П)	НД	НД	НД	↓	НД	[82]
<i>В-лимфоциты</i>												
Gousias K., 2010	49	ГБ	НД	НД	До	0	НД	НД	НД	G	НД	[39]
Wang H., 2015	108	КРР	Рак прямой кишки	ХТн	До	0	НД	НД	0	НД	НД	[60]
Kirkwood J.M., 2002	148	Мел	IIВ-III ст.	Интерферон альфа	До	0	НД	0	НД	НД	НД	[3]
Kirkwood J.M., 2002	148	Мел	IIВ-III ст.	Интерферон альфа	Дин	0	НД	0	НД	НД	НД	[3]
Neagu M., 2013	143	Мел	I-IV ст.	НД	До	↑(Н)	НД	НД	НД	↑	НД	[40]
Кадагидзе З.Г., 2017	120	Мел	IV ст.	Ипилимумаб	Дин	↑	↓	НД	НД	НД	НД	[2]
Новик А.В., 2019	57	Мел	IV ст.	Дакарбазин ± мелатонин или метформин	До	0	НД	НД	0	НД	НД	[14]
Новик А.В., 2019	57	Мел	IV ст.	Дакарбазин ± мелатонин или метформин	Дин	↑(П)	НД	НД	↑	НД	НД	[14]
Ху Т., 2014	169	Нозофарингеальный рак	НД	НД	До	↑	НД	↑	НД	НД	НД	[52]
Hu F.J., 2012	94	Нозофарингеальный рак	НД	ХЛТ	До	0	НД	НД	НД	0	НД	[53]
Riemann D., 2019	57	НМРЛ	T1-4N0M0	Хир	До	0	НД	НД	0	НД	НД	[41]
Mazzaschi G., 2019	31	НМРЛ	НД	Ниволумаб	До	0	НД	НД	0	НД	НД	[42]
Mazzaschi G., 2019	31	НМРЛ	НД	Ниволумаб	Дин	0	НД	НД	0	НД	НД	[42]
Mazzaschi G., 2019	31	НМРЛ	НД	Ниволумаб	До	0	НД	НД	0	НД	НД	[42]
Bentdal O.H., 1996	35	Пищ	НД	Хир	До	0	НД	НД	НД	0	НД	[44]
Bouce J., 2010	112	ПРГШ	НД	Радикальное лечение (Хир, ЛТ, ХЛТ)	До	↓(П)	НД	НД	НД	↑	НД	[64]
Витковский Ю.А., 2007	68	РГ	T2-4N0M0	НД	До	0	НД	НД	НД	T	НД	[48]
Wolf G.T., 2002	39	РГ	III-IV ст.	Химиолучевая терапия	До	0	НД	НД	0	НД	НД	[49]

Автор, год	Количество больных	Диагноз	Группа пациентов	Лечение	Время измерения	Динамика показателя	ОВ	ВВП	КЭ	Стадия	Точка отсечения (С)	Ссылка
Yu Q.M., 2012	846	РЖ	I-IV ст.	Хир, ХТ	До	↑(П)	↑*	НД	НД	↓*	НД	[50]
Соловьева И.Г., 2006	167	РЖ	Операбельный	Хир	До	0	НД	НД	НД	0	НД	[23]
Li W., 2017	51	РЖ	IV ст.	ХТ по схеме ХелОх	До	0	НД	0	0	НД	НД	[30]
Li W., 2017	51	РЖ	IV ст.	ХТ по схеме ХелОх	Дин	0	НД	0	0	НД	НД	[30]
Murta E.F., 2000	30	РМЖ	Т3N0M0 II ст. или ТхN1-2 III ст.	ХТ по схеме FECн	До	0	НД	НД	0	НД	НД	[51]
Гранов А.М., 2009	175	РП	IV ст.	Цитокины	До	0	0	НД	НД	НД	НД	[8]
Nowak M., 2018	49	РЯ	I-IV ст.	Хир	До	0	НД	НД	НД	0	НД	[55]
Nowak M., 2018	49	РЯ	I-IV ст.	Хир	Дин	0	НД	НД	НД	0	НД	[55]
Soygur T., 1999	60	УР	Рак мочевого пузыря	ХТ по схеме MVAC	До	0	НД	НД	НД	0	НД	[56]
Soygur T., 1999	30	УР	Рак мочевого пузыря	ХТ по схеме MVAC	До	0	НД	НД	0	НД	НД	[57]
<i>В-регуляторные клетки (Breg)</i>												
Li W., 2017	51	РЖ	IV ст.	ХТ по схеме ХелОх	Дин	↓	НД	↑	НД	НД	НД	[30]
<i>Отношение В-регуляторных клеток к В-лимфоцитам (Breg/B)</i>												
Li W., 2017	51	РЖ	IV ст.	ХТ по схеме ХелОх	Дин	↓	НД	↑	НД	НД	НД	[30]
<i>Иммуноглобулины А (IgA)</i>												
Савченко А.А., 2009	120	НМРЛ	Мужчины, M0	НД	До	0	НД	НД	НД	Н	НД	[24, 33]
Гранов А.М., 2009	175	ПКР	IV ст.	Цитокины	До	0	0	НД	НД	НД	НД	[8]
Витковский Ю.А., 2007	68	РГ	T2-4N0M0	НД	До	0	НД	НД	НД	Т	НД	[48]
Стахеева М.Н., 2013	25	РГ	НД	ХТ по схеме РСн + ЛТ	До	↑(П)	НД	НД	↑	НД	НД	[31]
Казакова Н.Н., 2009	56	РЖ	II-IV ст.	НД	До	0	НД	НД	НД	0	НД	[25]
Стахеева М.Н., 2013	30	РЖ	НД	НД	До	↑	НД	НД	↓	НД	НД	[32]
<i>Иммуноглобулины М (IgM)</i>												
Савченко А.А., 2009	120	НМРЛ	Мужчины, M0	НД	До	↑(Д)	НД	НД	↑	НД	НД	[24, 33]
Гранов А.М., 2009	175	ПКР	Рак почки, IV ст.	Цитокины	До	0	0	НД	НД	НД	НД	[8]
Витковский Ю.А., 2007	68	РГ	T2-4N0M0	НД	До	0	НД	НД	НД	Т	НД	[48]
Стахеева М.Н., 2013	25	РГ	НД	ХТ по схеме РСн + ЛТ	До	↑(П)	НД	НД	↑	НД	НД	[31]
Казакова Н.Н., 2009	56	РЖ	II-IV ст.	НД	До	0	НД	НД	НД	НД	НД	[25]
Стахеева М.Н., 2013	30	РЖ	НД	НД	До	↑(П)	↑	НД	НД	НД	НД	[32]
Webster D.J., 1979	31	РМЖ	M1	ГТ, 1-я линия	До	0	НД	НД	0	НД	НД	[19]
Webster D.J., 1979	31	РМЖ	M1	ГТ, 1-я линия	Дин	0	НД	НД	0	НД	НД	[19]
Webster D.J., 1979	30	РМЖ	M1	ХТ, 1-я линия	До	0	НД	НД	0	НД	НД	[19]
Webster D.J., 1979	30	РМЖ	M1	ХТ, 1-я линия	Дин	0	НД	НД	0	НД	НД	[19]
<i>Иммуноглобулины G (IgG)</i>												
Савченко А.А., 2009	120	НМРЛ	Мужчины, M0	Хир	До	0	НД	НД	Н	НД	НД	[24, 33]
Гранов А.М., 2009	175	ПКР	IV ст.	Цитокины	До	0	0	НД	НД	НД	НД	[8]
Витковский Ю.А., 2007	68	РГ	T2-4N0M0	НД	До	0	НД	НД	НД	0	НД	[48]
Стахеева М.Н., 2013	25	РГ	НД	ХТ по схеме РСн + ЛТ	Дин	↑(П)	НД	НД	↑	НД	НД	[31]
Казакова Н.Н., 2009	56	РЖ	Рак желудка II-IV ст.	НД	До	↓(Д)	НД	НД	НД	↑	НД	[25]
<i>Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК)</i>												
Савченко А.А., 2009	120	НМРЛ	Мужчины, M0	Хир	До	0	НД	НД	Н	НД	НД	[24, 33]
Гранов А.М., 2009	175	ПКР	IV ст.	Цитокины	До	0	0	НД	НД	НД	НД	[8]
Неродо Г.А., 2013	81	РВ	III ст.	НД	До	↓(П)	НД	↑	НД	НД	НД	[34]

Примечание. НД – нет данных. Н – непрерывная величина, ↑ – повышение показателя, ↓ – снижение показателя, \* – роль показателя подтверждена в многофакторном анализе. – влияние на исход не подтверждено в многофакторном анализе. (С) – сравнение относительно точки отсечения. (П) – сравнение разных по прогнозу групп между собой. (О) – сравнение частот отклонения от нормальных значений. (Д) – сравнение с донорами. До – измерение показателя до начала лечения. Пос – измерение показателя после начала лечения. Дин – оценка динамики на фоне лечения. 0 – нет связи с изучаемыми показателями. Т – изучена стадия Т. N – изучена стадия N. M – изучена стадия M. G – изучена стадия G. НГН – нижняя граница нормы. Мел – меланома. КРР – колоректальный рак. РМЖ – рак молочной железы. ПРГШ – плоскоклеточный рак головы и шеи. НМРЛ – мелкоклеточный рак легкого. МРЛ – мелкоклеточный рак легкого. ГБ – глиобластома. РЯ – рак яичников. ОС – остеогенная саркома. СМТ – саркомы мягких тканей. РП – рак предстательной железы. РПЖ – рак поджелудочной железы. ПКР – рак почки. РГ – рак гортани. ЗСО – злокачественные солидные опухоли. РЭ – рак эндометрия. РЩ – рак щитовидной железы. ГИСТ – гастроинтестинальные стромальные опухоли. Пищ – рак пищевода. РЖ – рак желудка. РНГ – рак носоглотки (назофарингеальный рак). РВ – рак вульвы. УР – уротелиальный рак. ГЦР – гепатоцеллюлярный рак. н – неoadьювантная терапия. а – адьювантная терапия. Хир – хирургическое лечение. ХТ – химиотерапия. ГТ – гормонотерапия. ТТ – таргетная терапия. ИТ – иммунотерапия. ХЛТ – химиолучевая терапия. ОВ – связь с динамическими или статическими показателями общей или опухоль-специфической выживаемости. ВВП – связь с динамическими или статическими показателями выживаемости без прогрессирования, безрецидивной выживаемости. КЭ – связь с развитием объективного ответа или клинического эффекта терапии, оцененного по любой системе. Стадия – связь со стадией или подстадией по системе TNM.

# Интернет-магазин медицинской книги www.mbookshop.ru



Только **НОВИНКИ**

Книги **ЛУЧШИХ** медицинских издательств

Ежедневное обновление

Без регистрации

**ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ** подход к расчету доставки

Подарки и **СКИДКИ** покупателям

Приятный интерфейс и **УДОБНЫЙ** поиск

Не тратьте время на поиск книг в магазинах вашего города.

**Зайдите к нам!**



# Соматулин® Аутожель®

ланреотид

## ПРЕДСТАВЬ, ЧТО ВОЗМОЖНО ЗАВТРА, ЕСЛИ БРОСИТЬ ВЫЗОВ НЭО УЖЕ СЕГОДНЯ

**Антипролиферативный эффект при ГЭП-НЭО**

**Контроль симптомов карциноидного синдрома**

**Новый, удобный, предварительно заполненный шприц для выполнения подкожных инъекций**

• Соматулин® Аутожель® увеличивает медиану ВВП до 38,5 месяца у пациентов с НЭО ЖКТ и ПЖ с сохранением качества жизни<sup>1,2</sup>

• Единственный аналог соматостатина, одобренный для контроля НЭО поджелудочной железы<sup>3</sup>

• Соматулин® Аутожель® обеспечивает быстрый и длительный контроль симптомов карциноидного синдрома, начиная действовать уже через 24 часа после первой инъекции<sup>4</sup>

• Глубокое подкожное введение препарата Соматулин® Аутожель® позволяет минимизировать боль в месте инъекции и снизить возможность развития нежелательных явлений<sup>1,6</sup>

• Соматулин® Аутожель® подходит для самостоятельного введения благодаря предзаполненному шприцу, готовому к применению<sup>7-9</sup>

1. Caplin et al. N Engl J Med. 2014 2. Wolin et al. 10th NANETS Annual Meeting, Philadelphia, 2017. 3. Инструкция по медицинскому применению Соматулина Аутожель®, октреотида Лонг, октреотида Депо, Сандостатин ЛАР, grls.rosminzdrav.ru. 4. Ruszniewski P et al. Neuroendo. 2004. 5. Salvatori R et al. Pituitary. 2010;13(2):115-122. 6. Haramati N et al. Arch Fam Med. 1994;3(2):146-148. 7. Adelman DT et al. Medical Devices: Evidence and Research. 2012. 8. Salvatori R et al. Pituitary. 2010. 9. Инструкция по медицинскому применению Соматулина Аутожель®.

**Краткая информация из инструкции по медицинскому применению препарата Соматулин® Аутожель® (ЛСР-003497/09). ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ:** Соматулин® Аутожель®. **МНН:** ланреотид. **ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА:** гель для подкожного введения пролонгированного действия. **СОСТАВ:** Соматулин® Аутожель® 120 мг. Активное вещество: ланреотида ацетат – 149,4 мг/шприц (125,5 мг/шприц). **Вспомогательные вещества:** вода для инъекций – 357,8 мг/шприц, уксусная кислота ледяная – до pH 6,1 ± 0,3. **Общая масса** – 510,0 мг/шприц; **масса, вводимая при инъекции**, – 488,0 мг/шприц; **вводимая доза ланреотида** – 120,0 мг/шприц. **ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА:** соматостатина аналог синтетический. **КОД АТХ:** H01CB03. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ** (нейроэндокринные опухоли): терапия ГЭП-НЭО степени 1 или 2 (с индексом пролиферации опухоли [Ki-67] < 10%), имеющих происхождение из средней кишки (тонкая кишка, правый отдел толстой кишки, червеобразный отросток), ПЖ или из неуточненного первичного очага (за исключением опухоли левой половины ободочной кишки, прямой кишки) у взрослых пациентов с несекретирующими местнораспространенными или метастатическими опухолями; терапия симптомов карциноидного синдрома при нейроэндокринных опухолях. **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ:** повышенная чувствительность к ланреотиду или родственным пептидам. Противопоказано у детей и подростков до 18 лет. С осторожностью: холелитиаз, беременность, период грудного вскармливания, сахарный диабет, начало терапии у пациентов с брадикардией. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ** (нейроэндокринные опухоли): ГЭП-НЭО степени 1 или 2 (с индексом пролиферации опухоли [Ki-67] < 10%), имеющие происхождение из средней кишки (тонкая кишка, правый отдел толстой кишки, червеобразный отросток), ПЖ или из неуточненного первичного очага (за исключением опухоли левой половины ободочной кишки, прямой кишки) у взрослых пациентов с несекретирующими местнораспространенными или метастатическими опухолями: рекомендуемая доза препарата Соматулин® Аутожель® составляет 120 мг каждые 28 дней. Терапия препаратом Соматулин® Аутожель® должна продолжаться так долго, как это необходимо для контроля опухоли; терапия симптомов карциноидного синдрома при нейроэндокринных опухолях: рекомендуемая начальная доза препарата Соматулин® Аутожель® составляет 60-120 мг каждые 28 дней. В дальнейшем доза должна подбираться в зависимости от достигнутого уменьшения клинических симптомов карциноидного синдрома. Режим дозирования препарата у особых групп пациентов. В популяции фармакокинетического анализа у пациентов с ГЭП-НЭО, включая 165 пациентов с нарушениями функции почек легкой и средней степени тяжести (106 и 59 соответственно), на фоне терапии препаратом Соматулин® Аутожель® 120 мг влияния на клиренс ланреотида обнаружено не было. Отсутствуют клинические данные о применении ланреотида у пациентов с ГЭП-НЭО и нарушением функции печени. Нет необходимости корректировать начальную дозу у пациентов с нарушениями печени, почек и пожилых пациентов, так как предполагается, что концентрация ланреотида в плазме крови находится в том же диапазоне и так же хорошо переносится, что и у здоровых пациентов. У детей и подростков применение препарата Соматулин® Аутожель® противопоказано ввиду недостаточного количества данных по безопасности и эффективности применения. У пациентов с НЭО ланреотид не должен назначаться до исключения наличия у пациента обтурирующей опухоли кишечника. У пациентов с выраженной и длительной стеатореей необходимо назначение ферментов ПЖ. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** наиболее часто и часто встречающиеся нежелательные явления (НЯ) основаны на объединенных результатах исследований у пациентов с ГЭП-НЭО. Наиболее часто встречающиеся НЯ (≥ 1/10): диарея, жидкий стул, боль в животе, холелитиаз. Часто встречающиеся НЯ (≥ 1/100 – < 1/10): гипогликемия, снижение аппетита, гипергликемия, сахарный диабет, головокружение, головная боль, заторможенность, тошнота, рвота, запор, флатуленция, вздутие живота, дискомфорт в животе, диспепсия, стеаторея, костно-мышечная боль, миалгия, алопеция, астения, усталость, реакция в месте инъекции (боль, припухлость, уплотнение, узелковые углубления, зуд), снижение массы тела и активности панкреатических ферментов. **ПЕРЕДОЗИРОВКА:** показано проведение симптоматической терапии. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ:** может снижать абсорбцию в кишечнике одновременно принимаемых препаратов, в том числе циклоспорина (может возникнуть необходимость корректировать дозу). При одновременном применении аналогов соматостатина и бромокриптина может повыситься биодоступность бромокриптина. При одновременном применении с лекарственными средствами, снижающими частоту сердечного ритма (такими как бета-адреноблокаторы), может потребоваться коррекция дозы одновременно принимаемого препарата. Может снижать метаболический клиренс препаратов, метаболизируемых с помощью ферментов цитохрома P450. Необходимо соблюдать осторожность при совместном применении с препаратами, метаболизируемыми в основном с помощью CYP3A4 и имеющими низкий терапевтический индекс (хинидин, терфенадин). **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И РАБОТАТЬ С МЕХАНИЗМАМИ:** было сообщено, что на фоне терапии препаратом может развиваться головокружение. При появлении данного побочного действия не следует управлять транспортными средствами и работать с механизмами. **ФОРМА ВЫПУСКА:** гель для подкожного введения пролонгированного действия 60 мг, 90 мг, 120 мг. Шприц с защитным устройством в комплекте с иглой, упакованный в пакет из полиэтилентерефталата/алюминия/полиэтилена, вместе с инструкцией по применению помещен в пачку картонную. **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ:** 2-8 °С (в холодильнике), в недоступном для детей месте. Не замораживать! **СРОК ГОДНОСТИ:** 2 года. Не применять по истечении срока годности. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК:** по рецепту. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению. Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Информация о лекарственном средстве предоставляется медицинским работникам в соответствии с пп. 4 п. 1 и п. 2 ст. 74 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» для информирования пациентов об аналогичных лекарственных средствах. Имеются противопоказания. Перед использованием следует ознакомиться с инструкцией или обратиться за консультацией к специалисту. ООО «Ипсен»: 109147, г. Москва, ул. Таганская, д. 17-23, этаж 2, ком. 10-27, 30-39 4/1-14; тел. +7 (495) 258-54-00, факс +7 (495) 258-54-01; www.ipсен.ru. Служба медицинской поддержки по препаратам компании «Ипсен» (в рамках инструкции по применению): тел. 8 (800) 700-40-25 (бесплатный номер телефона по всей Российской Федерации); электронная почта Medical.Information.Russia.CIS@ipсен.com. Контакты для информации о нежелательных явлениях/реакции, для претензий на качество продуктов компании: +7 (916) 999-30-28 (круглосуточно); электронная почта pharmacovigilance.russia@ipсен.com. **RUS.SOM.23102019-000171**

# КАДСИЛА®

СНИЖАЕТ  
ОТНОСИТЕЛЬНЫЙ  
РИСК РЕЦИДИВА\*  
НА **50%**



у пациенток с HER2-положительным раком молочной железы и инвазивной остаточной опухолью после неoadъювантной терапии трастузумабом и таксаном<sup>1,2</sup>

\*Рецидив инвазивного рака молочной железы или смерть. По данным анализа первичной конечной точки исследования KATHERINE терапия трастузумабом эмтанзином у пациенток с остаточной инвазивной опухолью, сопровождалась снижением относительного риска наступления рецидива инвазивного рака молочной железы или смерти на 50% по сравнению с терапией трастузумабом (OR = 0,50 (95% ДИ: 0,39; 0,64); p < 0,0001)<sup>1</sup>.

1. Von Minckwitz G, et al. N Engl J Med 2019; 380:617–628. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Кадсила® РУ ЛП-002692.

**Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата КАДСИЛА®**

**Показания к применению:** Лечение пациенток с метастатическим HER2-положительным раком молочной железы, ранее получавших лечение трастузумабом и таксаном (последовательно или в комбинации), которые получали предшествующее лечение метастатического заболевания или у которых произошло прогрессирование заболевания во время или в течение 6-ти месяцев после завершения адъювантной терапии. Адъювантная терапия пациенток с ранним HER2-положительным раком молочной железы и инвазивной остаточной опухолью после неoadъювантной терапии таксаном и трастузумабом. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к трастузумабу эмтанзину и к другим компонентам препарата. Инфузионные реакции, связанные с применением трастузумаба, приведшие к отмене терапии. Беременность и период грудного вскармливания. Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения у детей не установлены). Диффузная интерстициальная болезнь легких, пневмонит. Узловая регенеративная гиперплазия печени. Симптоматическая застойная сердечная недостаточность. Почечная недостаточность тяжелой и терминальной степени (клиренс креатинина <30 мл/мин), тяжелое нарушение функции печени (класс C по шкале Чайлд-Пью), повышение активности печеночных aminotransфераз >3 x верхней границы нормы (ВГН) при концентрации общего билирубина >2 x ВГН (эффективность и безопасность применения не установлены). Застойная сердечная недостаточность в анамнезе; одышка в покое, вызванная прогрессированием злокачественного заболевания или сопутствующей патологией; серьезные нарушения сердечного ритма, требующие лекарственной терапии; инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия, которые развились в течение 6 месяцев перед началом лечения; количество тромбоцитов <100 000/мм<sup>3</sup> перед началом лечения; периферическая нейропатия ≥3 степени тяжести перед началом лечения (эффективность и безопасность применения не установлены). **С осторожностью:** Нарушение функции печени легкой или умеренной степени тяжести (см. подраздел «Нарушения функции печени» раздела «Фармакологические свойства», раздел «Способ применения и дозы», раздел «Особые указания»). Значение фракции выброса левого желудочка сердца <50% перед началом лечения. Дисфункция левого желудочка (см. раздел «Особые указания», подраздел «Дисфункция левого желудочка»). Одновременное проведение антикоагулянтной и/или антитромбоцитарной терапии. **Полная информация о препарате представлена в инструкции по медицинскому применению ЛП-002692.**

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

РЕКЛАМА  
M-RU-00000573 Сентябрь 2020

АО «Рош-Москва»  
Официальный дистрибьютор  
«Ф.Хосфманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)  
107045, Россия, г. Москва  
Трубная площадь, дом 2  
Помещение I, этаж 1, комната 42  
МФК «Галерея Неглинная»  
Тел.: +7 (495) 229-29-99  
www.roche.ru

