

# ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

# ТЕРАПИЯ

№ **21** **ТОМ 18**  
**2022**

ОНКОЛОГИЯ, ГЕМАТОЛОГИЯ  
И РАДИОЛОГИЯ №4

Информативность  
модели  
прогнозирования  
прогрессирования  
солидной опухоли  
на фоне лечения

6

Молекулярные  
показатели  
цервикального эпителия  
в качестве  
диагностических  
маркеров цервикальной  
интраэпителиальной  
неоплазии  
третьей степени

14

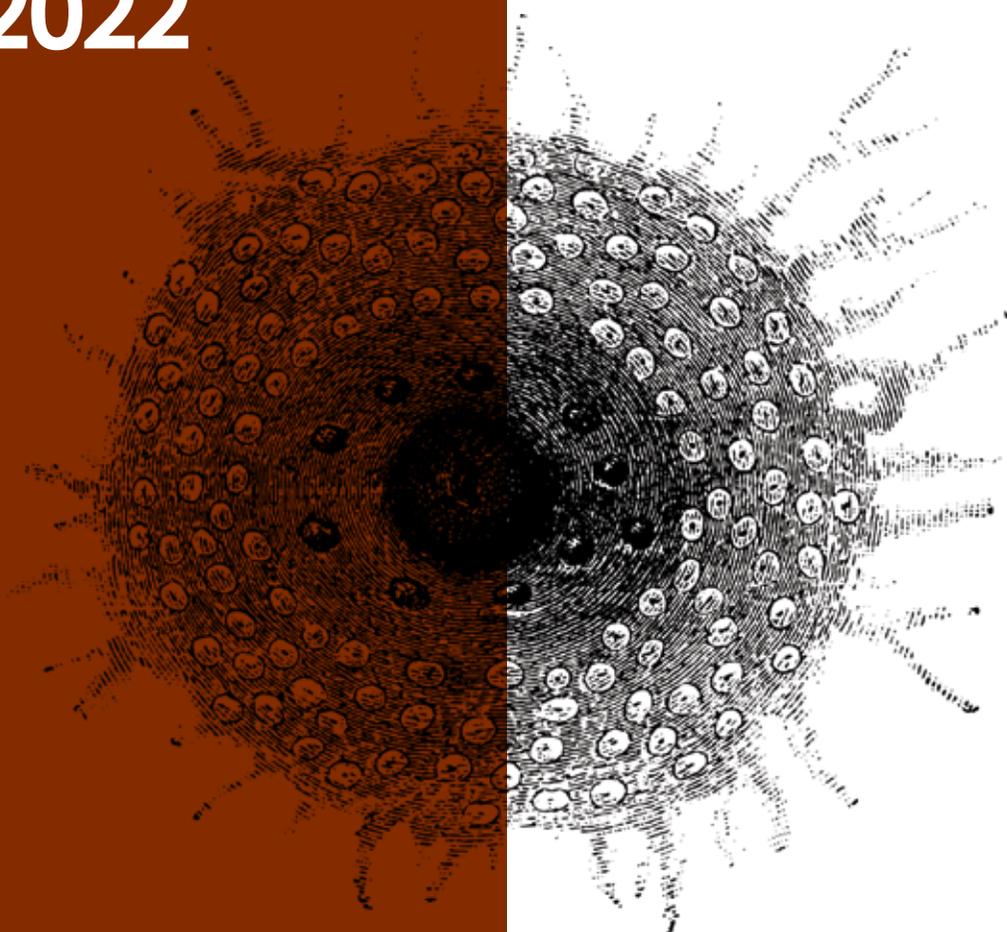
Эффективность  
комбинации  
лучевой терапии  
и иммуноонкологических  
препаратов  
при немелкоклеточном  
раке легкого

20



umedp.ru

Свежие выпуски  
и архив журнала





У ЮБИЛЕЙНЫЙ  
МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ  
ОНКОЛОГИИ И РАДИОТЕРАПИИ

19–23 сентября 2022 года, Москва

**МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ**  
Центр международной торговли  
г. Москва, Краснопресненская наб., 12

#### ОРГАНИЗАЦИОННЫЙ КОМИТЕТ:



Каракулина  
Екатерина Валерьевна



Каприн  
Андрей Дмитриевич



Стилиди  
Иван Сократович

#### НАУЧНЫЙ КОМИТЕТ:



Самсонов  
Юрий Владимирович



Доможирова  
Алла Сергеевна

#### ТЕМАТИКИ

- Организация онкологической помощи населению и ее правовые аспекты
- Медицинская визуализация
- Клинические исследования в онкологии
- Опухоли массовых локализаций (торакальная онкология, онкогинекология, онкомаммология, онкоурология, абдоминальная онкология и онкопроктология)
- Опухоли редких локализаций (опухоли костей, мягких тканей, головы и шеи, нейроонкология, меланома)
- Эндоскопические методики в онкологии
- Лучевая терапия в онкологии
- Ядерная медицина
- Брахитерапия и интервенционная радиология
- Противоопухолевая лекарственная терапия
- Паллиативное лечение и реабилитация

#### ЧТО ТАКОЕ FOR LIFE?

- Главное ежегодное онкологическое мероприятие страны
- Первая в России конгрессная площадка мирового уровня, которая сертифицирована по стандартам Международной ассоциации конгрессов (AIPC)
- 8 конгрессов, 13 секций и 29 тематических мероприятий, посвященных всем аспектам онкологии
- 5 дней дискуссий, посвященных ключевым направлениям профилактики, диагностики, лечения и реабилитации онкологических пациентов
- Знания международного масштаба
- Участие ведущих российских и зарубежных представителей онкологической службы
- Возможность принять участие в научной программе с помощью подачи аннотаций, тезисов и электронных постерных докладов
- Ответы на актуальные вопросы и разборы клинических случаев

#### ОРГАНИЗАТОРЫ



#### ПРОГРАММНЫЙ КОМИТЕТ



Реклама



forum-forlife.ru

Эффективная фармакотерапия. 2022.  
Том 18. № 21.  
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)*  
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)*  
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. 2022.  
Volume 18. Issue 21.  
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)*  
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)*  
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. СМIRНОВА, 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, К.Р. БАХТИЯРОВ,  
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. ИЛЬИНА, 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. СМIRНОВА, 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, K.R. BAKHTIYAROV,  
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. PREOBRAZHENSKAYA, 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. NEZANOV,  
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**

Д.Г. АРСЮТОВ, Т.Г. КАМЕНСКИХ, М.А. КОВАЛЕВСКАЯ,  
Н.И. КУРЫШЕВА, А.В. МЯГКОВ, М.А. ФРОЛОВ, А.Ж. ФУРСОВА

### **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, Г.Х. ВИКУЛОВ, 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

**Выпускающие редакторы** Н. ФРОЛОВА, Н. РАМОС

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

**Корректоры** Е. САМОЙЛОВА, А. ХАРИТОНОВА

**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**

D.G. ARSYUTOV, T.G. KAMENSKYKH, M.A. KOVALEVSKAYA,  
N.I. KURYSHEVA, A.V. MYAGKOV, M.A. FROLOV, A.Zh. FURSOVA

### **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, G.Kh. VIKULOV, 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 Editors** N. FROLOVA, N. RAMOS

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

**Correctors** Ye. SAMOYLOVA, A. KHARITONOVA

**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.В. НОВИК, Д.В. ГИРДЮК, Т.Л. НЕХАЕВА,  
Н.В. ЕМЕЛЬЯНОВА, Н.А. ЕФРЕМОВА, Д.Х. ЛАТИПОВА,  
А.И. СЕМЕНОВА, Г.М. ТЕЛЕТАЕВА, С.А. ПРОЦЕНКО,  
И.А. БАЛДУЕВА  
Модель прогнозирования прогрессирования солидной  
опухоли на фоне лекарственной терапии с применением  
методов искусственного интеллекта 6
- Е.В. КАЮКОВА, Т.Е. БЕЛОКРИНИЦКАЯ, В.А. МУДРОВ  
Молекулярные показатели клеток шейки матки  
в качестве диагностических маркеров цервикальной  
интраэпителиальной неоплазии третьей степени 14

## Обзор

- Р.А. ЗУКОВ, И.П. САФОНЦЕВ, Ю.В. КОЗИНА  
Поддерживающая терапия дурвалумабом  
при немелкоклеточном раке легкого  
после химиолучевой терапии 20

## Клиническая практика

- Е.В. КАРАБИНА  
Ингибиторы иммунных контрольных точек в лечении  
меланомы без выявленного первичного очага:  
описание клинического случая 28

## Медицинский форум

- Энзалутамид в лечении распространенного рака  
предстательной железы 34
- Стратегия лечения распространенного рака яичников:  
что возможно сегодня 38

# Contents

## Clinical Studies

- A.V. NOVIK, D.V. GIRDYUK, T.L. NEKHAEVA,  
N.V. EMELYANOVA, N.A. EFREMOVA, D.Kh. LATIPOVA,  
A.I. SEMENOVA, G.M. TELETAEVA, S.A. PROTSENKO,  
I.A. BALDUEVA  
Progression Prediction Model of a Solid Tumor  
Against the Background of Drug Therapy Using Artificial  
Intelligence Methods
- Ye.V. KAYUKOVA, T.Ye. BELOKRINITSKAYA, V.A. MUDROV  
The Molecular Indicators of Cervical Cells  
As Diagnostic Markers of Cervical Intraepithelial  
Neoplasia III

## Review

- R.A. ZUKOV, I.P. SAFONTSEV, Yu.V. KOZINA  
Maintenance Therapy with Durvalumab  
for Non-Small Cell Lung Cancer  
After Chemoradiotherapy

## Clinical Practice

- E.V. KARABINA  
Immune Checkpoint Inhibitors in the Treatment  
of Melanoma of Unknown Primary:  
Description of the Clinical Case

## Medical Forum

- Enzalutamide in the Treatment of Common  
Prostate Cancer
- Treatment Strategy for Advanced Ovarian Cancer:  
What Is Possible Today

## **ПРОГРАММА НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ**

V МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ  
КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ  
«МЕДИЦИНА И КАЧЕСТВО. ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВА  
И БЕЗОПАСНОСТИ МЕДИЦИНСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ»

КОНФЕРЕНЦИЯ «МЕДИЦИНСКИЙ ТУРИЗМ»

IV КОНФЕРЕНЦИЯ «ВОЕННАЯ МЕДИЦИНА XXI ВЕКА»

КОНФЕРЕНЦИЯ «УПРАВЛЕНИЕ СЕСТРИНСКОЙ  
ДЕЯТЕЛЬНОСТЬЮ В СЕВЕРО-ЗАПАДНОМ  
ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ»

КОНФЕРЕНЦИЯ «ЗДОРОВОЕ ДЕТСТВО  
В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19»

КРУГЛЫЙ СТОЛ «АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ  
МУЛЬТИМОРБИДНОСТИ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ  
НОВУЮ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ»

**ВЫСТАВКА  
«МЕДИЦИНСКАЯ ИНДУСТРИЯ»**

**КОНКУРС  
ИННОВАЦИОННЫХ РЕШЕНИЙ  
ДЛЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**

КОНГРЕССНО-ВЫСТАВОЧНЫЙ ЦЕНТР  
**ЭКСПОФОРУМ**  
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, ПЕТЕРБУРГСКОЕ ШОССЕ, 64/1

**PMFZ.EXPOFORUM.RU**



<sup>1</sup> Национальный  
медицинский  
исследовательский  
центр онкологии  
им. Н.Н. Петрова,  
Санкт-Петербург

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский  
государственный  
педиатрический  
медицинский  
университет

## Модель прогнозирования прогрессирования солидной опухоли на фоне лекарственной терапии с применением методов искусственного интеллекта

А.В. Новик, к.м.н.<sup>1,2</sup>, Д.В. Гирдюк<sup>1</sup>, Т.Л. Нехаева, к.м.н.<sup>1</sup>, Н.В. Емельянова<sup>1</sup>,  
Н.А. Ефремова<sup>1</sup>, Д.Х. Латипова, к.м.н.<sup>1,2</sup>, А.И. Семенова, к.м.н.<sup>1</sup>,  
Г.М. Телетаева, к.м.н.<sup>1</sup>, С.А. Проценко, д.м.н.<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., Гирдюк Д.В., Нехаева Т.Л. и др. Модель прогнозирования прогрессирования солидной опухоли на фоне лекарственной терапии с применением методов искусственного интеллекта. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (21): 6–13.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-21-6-13

*Поиск биомаркеров, особенно динамических, по-прежнему актуален при проведении современной противоопухолевой иммунотерапии. На основе клинических и иммунологических факторов нами создана модель, позволяющая прогнозировать прогрессирование солидной опухоли в ближайшие три месяца на фоне лечения.*

**Материал и методы.** В исследование были включены больные с иммуногенными (295 с меланомой, 81 с раком почки) и неиммуногенными (47 с саркомой мягких тканей, 26 с колоректальным раком), а также с первично-множественными опухолями (29), у которых иммунологическая оценка проводилась до (23,5%), на фоне (58,3%) и по завершении (18,2%) лечения. Пациенты были рандомизированы в соотношении 3:1 в тренировочную (1682 оценки иммунной системы) и контрольную (616 оценок) группы. Проанализированы иммунологические (содержание Т-, В- и НК-лимфоцитов, цитотоксических лимфоцитов, Т-хелперов) и клинические (возраст, пол, заболевание, стадия, мутационный статус, ответ на лечение, длительность заболевания и лечения, характер предшествующего лечения) факторы. На основании анализа указанных факторов с использованием градиентного бустинга CatBoost разработана модель для прогнозирования прогрессирования опухоли в ближайшие три месяца. Влияние результатов прогнозирования на показатели общей выживаемости (ОВ) и времени до прогрессирования (ВДП) оценивалось с использованием методов Каплана – Мейера и Кокса.

**Результаты.** Площадь под кривой ошибок полученной модели составила 0,801.

При прогнозе прогрессирования заболевания по данным модели его частота увеличивалась с 37,5 до 62,0%, вероятность ответа на терапию снизилась с 37,5 до 8,4% ( $p = 0,016$ ). Предполагаемое прогрессирование заболевания не добавляло дополнительной информации к известным прогностическим факторам ОВ. Однако оно служило независимым фактором риска прогрессирования процесса (относительный риск – 2,204,  $p = 0,011$ ). Ложноположительные результаты позволили выделить среди пациентов, ответивших на терапию, группу с неблагоприятным течением заболевания (медиана ОВ – 16 месяцев, ВДП – 6 месяцев). При истинно отрицательном результате наблюдалось повышение ОВ до 61 месяца, ВДП до 18 месяцев ( $p = 0,03$ ). Возможность улучшения прогноза при смене терапии была независимым фактором прогноза ВДП ( $p < 0,001$ ). Модель также позволяла выделить больных с повышенной ОВ при прогрессировании заболевания ( $p = 0,033$ ).

**Вывод.** Построенная модель прогнозирования прогрессирования процесса предоставляет дополнительную клинически значимую информацию. Целесообразно проспективное тестирование данного подхода.

**Ключевые слова:** злокачественные опухоли, иммунный статус, прогнозирование, искусственный интеллект



## Введение

Иммунотерапия является одним из основных методов системного лечения злокачественных опухолей. Однако в ряде случаев наблюдается развитие как первичной, так и вторичной резистентности к лечению [1]. Известные паттерны резистентности обуславливают поиск прогностических и предиктивных биомаркеров для повышения эффективности терапии.

Общность и универсальность механизмов развития противоопухолевого иммунного ответа [2] позволяют изучать их при широком спектре опухолей и использовать единые подходы к лечению.

Определение субпопуляций клеток иммунной системы в периферической крови – один из подходов, применяемый для поиска предиктивных и прогностических маркеров. Системный иммунный ответ наряду с локальным является важной частью иммунограммы злокачественной опухоли [3]. Через кровь активированные иммунные клетки попадают в ткани, где реализуют свои эффекторные функции. Таким образом, развитие системного иммунного ответа, защищающего от системного опухолевого процесса, может быть определено по образцу периферической крови. Полученный образец в силу своего происхождения будет усредненным и случайным.

*Цель исследования* – разработать модель прогнозирования прогрессирования опухоли в ближайшие три месяца от момента оценки состояния иммунной системы с использованием как клинических, так и иммунологических параметров и оценить возможности ее применения в клинической практике.

## Материал и методы

В исследование были включены больные с иммуногенными, неиммуногенными, а также с первично-множественными опухолями. Так, число участников с меланомой составило 295, раком почки – 81, саркомой мягких тканей – 47, колоректальным раком – 26, множественными опухолями – 29. Все они получали лечение в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Петрова в рамках различных научно-исследовательских проектов.

Критерии включения:

- ✓ проведение системного медикаментозного лечения по показаниям;
- ✓ наличие оценки состояния иммунной системы (иммунного статуса) до, во время и после лечения.

Для разработки модели отобраны 2298 иммунных статусов. Данные для обучения и тестирования случайным образом (с фиксированным начальным значением для генератора псевдослучайных чисел в целях воспроизводимости результатов) были разделены в соотношении 3:1.

Характеристика больных в обучающей и тестовой группах представлена в табл. 1.

Для построения модели прогнозирования использовались такие клинические параметры, как вид заболевания, стадия, прогностическая группа заболевания, пол, возраст пациентов, время от начала терапии и от постановки диагноза, проводимое лечение. В качестве иммунологических параметров использовали тесты первого уровня, а именно определение значений лимфоцитов, Т-, В- и НК-лимфоци-

Таблица 1. Характеристики больных в обучающей и контрольной группах, использованные для построения модели

Показатель	Обучающая группа	Тестовая группа
Количество иммунных статусов, абс. (%)	1682 (100)	616 (100)
Количество больных, абс.	354	124
Количество (диапазон) иммунных статусов у одного больного, абс.	5 (1–39)	5 (1–30)
Заболевания, абс. (%):		
■ меланома	1040 (61,8)	359 (58,3)
■ саркома мягких тканей	212 (12,6)	79 (12,8)
■ почечноклеточный рак	257 (15,3)	127 (20,6*)
■ колоректальный рак	39 (2,3)	17 (2,8)
■ первично-множественные опухоли	134 (8,0)	34 (5,5*)
Стадия, абс. (%):		
■ первая	75 (4,5)	24 (3,9)
■ вторая	133 (7,9)	51 (8,3)
■ третья	452 (26,9)	181 (29,4)
■ четвертая	1022 (60,8)	360 (58,4)
Лечение, абс. (%):		
■ адьювантное	691 (41,1)	269 (43,7)
■ самостоятельное	991 (58,9)	347 (56,3)
Прогностическая группа, абс. (%):		
■ благоприятная	325 (19,3)	113 (18,3)
■ промежуточная/неопределенная	722 (42,9)	298 (48,4*)
■ неблагоприятная	635 (37,8)	205 (33,3*)
Пол, абс. (%):		
■ муж.	940 (55,9)	312 (50,6*)
■ жен.	742 (44,1)	304 (49,4*)
Медиана (диапазон) возраста, лет	54 (23–85)	53 (21–86)
Медиана длительности заболевания, мес.	25	21
Прогрессирование в течение трех месяцев, абс. (%)	566 (33,7)	177 (28,7*)
Время оценки иммунного статуса, абс. (%):		
■ до лечения	405 (24,1)	134 (21,8)
■ на фоне терапии	989 (58,8)	351 (57,0)
■ по окончании лечения	288 (17,1)	131 (21,3*)
Проведенное лечение, абс. (%):		
■ ипилимумаб	229 (13,6)	69 (11,2)
■ пембролизумаб, ниволумаб	47 (2,8)	8 (1,3*)
■ генно-модифицированные вакцины	236 (14,0)	76 (12,3)
■ дендритноклеточные вакцины	502 (29,8)	250 (40,6*)
■ монохимиотерапия	45 (2,7)	14 (2,3)
■ немодифицированные вакцины	248 (14,7)	90 (14,6)
■ полихимиотерапия	107 (6,4)	15 (2,4*)
■ ингибиторы тирозинкиназ	26 (1,5)	9 (1,5)
■ хирургическое вмешательство	66 (3,9)	41 (6,7*)
■ химиоиммунотерапия	57 (3,4)	15 (2,4)
■ цитокины	68 (4,0)	16 (2,6)
■ другое	51 (3,0)	13 (2,1)

\* Различия в группах значимы при  $p < 0,05$ .

тов, цитотоксических Т-лимфоцитов, Т-хелперов и иммунорегуляторного индекса.

Для построения модели применяли модель машинного обучения на основе градиентного бустинга, представляющего собой ансамбль деревьев решений. Моделирование производили с помощью языка программирования Python 3.7. В качестве бинарного классификатора выбрана

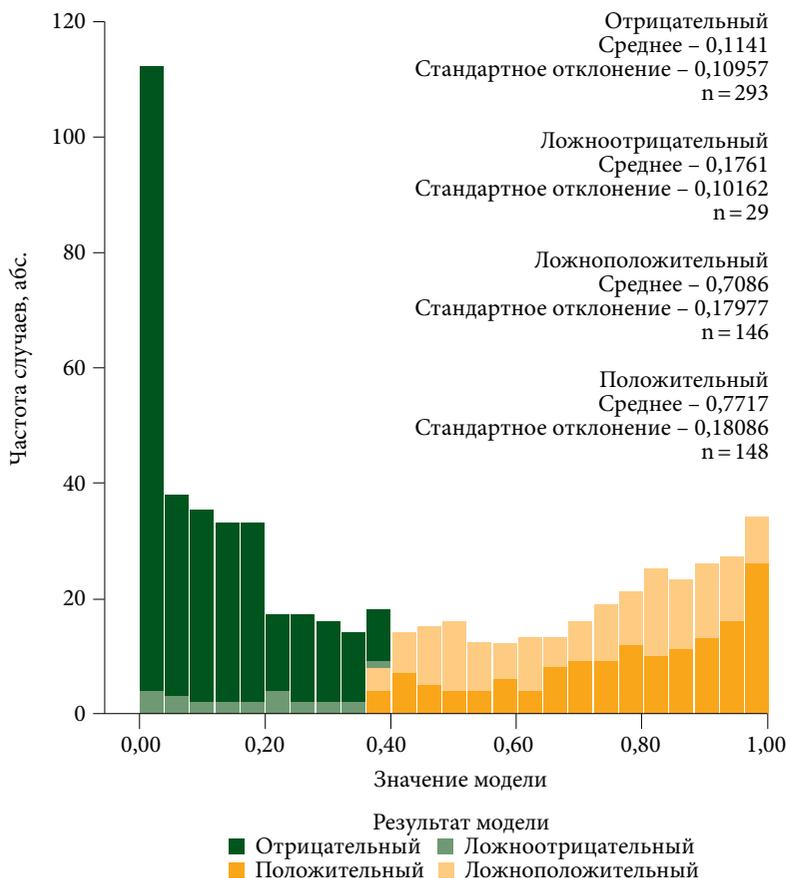


Рис. 1. Связь значений модели и прогрессирования заболевания в течение ближайших трех месяцев

модель градиентного бустинга, реализованная в CatBoost [4] (<https://github.com/catboost/catboost>), метрики оптимизации – площадь под кривой ошибок (Receiver Operating Characteristic Area Under the Curve, ROC AUC). С целью подбора гиперпараметров модели (количество деревьев, их глубина, скорость обучения и параметр регуляризации модели) использовали Hyperopt [5] (<https://github.com/hyperopt/hyperopt>) и кросс-валидацию: исходная тренировочная часть пять раз случайным образом разбивалась на тренировочную и валидационную в соотношении 3:1 таким образом, чтобы все наблюдения от одного больного попадали только в одну из частей.

Модель обучали на всем исходном тренировочном множестве, после чего использовали для предсказания на тестовом множестве. Важность признаков оценивалась самой моделью. Окончательное тестирование модели проводили на наборе найденных гиперпараметров. Визуализация ROC-кривой и оценка важности признаков проводились с помощью Matplotlib [6].

## Результаты

В ходе анализа и валидации был сформирован ансамбль деревьев решений, который оценивал вероятность прогрессирования в ближайшие три месяца. Для определения оптимальной точки отсечения был применен метод Йодена. Оптимальной точкой отсечения принято значе-

ние 0,3812. Все превышающие его значения считались положительными.

Эффективность прогнозирования в отношении отсутствия прогрессирования в течение ближайших трех месяцев составила 87% (истинно отрицательные), наличия прогрессирования – 52% (истинно положительные). Чувствительность метода – 73% (рис. 1). Общая диагностическая точность – 73%. ROC AUC достигала 80,15%.

К иммунологическим характеристикам, вошедшим в модель, помимо уровня лимфоцитов и их основных субпопуляций (Т-, В- и NK-лимфоцитов, цитотоксических Т-лимфоцитов, Т-хелперов) были отнесены определенные типы иммуноопосредованных нежелательных явлений в соответствии с предложенной нами классификацией, основанной на механизме их возникновения.

Необходимо отметить, что параметры иммунного статуса были наиболее важными для определения риска прогрессирования процесса.

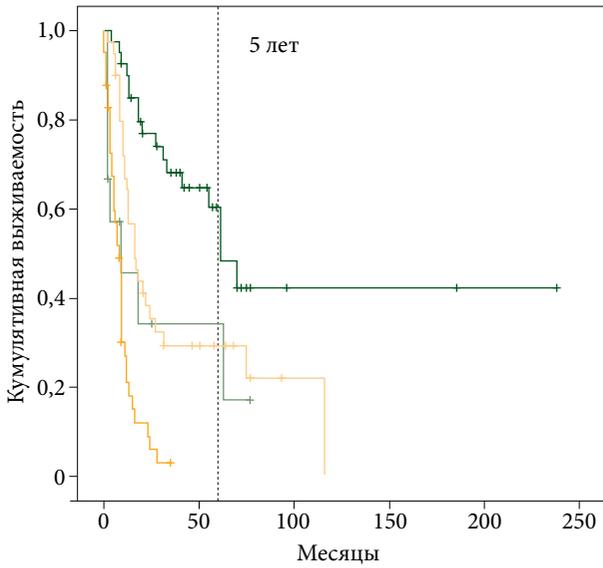
Уровни Т-, В- и NK-клеток имели сопоставимое прогностическое значение. При этом в обеих моделях значимость уровней Т- и NK-клеток превосходила значимость текущей стадии заболевания.

Значимыми факторами модели также были вид и тип планируемого лечения, возможность использования комплексного подхода.

Для определения прогностической ценности модели оценена общая выживаемость (ОВ) пациентов. Положительными считались результаты при вероятности прогрессирования заболевания более 38,12% и времени до прогрессирования (ВДП) от используемой оценки состояния иммунной системы менее трех месяцев, ложноположительными – при вероятности прогрессирования более 38,12% и ВДП более трех месяцев, отрицательными – при вероятности прогрессирования менее 38,12% и ВДП более трех месяцев, ложноотрицательными – при вероятности прогрессирования менее 38,12% и ВДП менее трех месяцев.

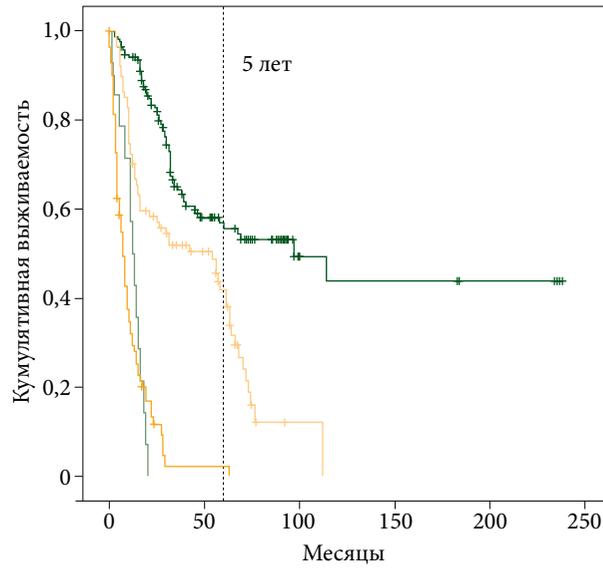
Результаты однофакторного анализа ОВ в зависимости от результатов прогнозирования представлены на рис. 2–4. Анализ ОВ и ВДП (результаты не представлены) показал, что ложноположительный результат имеет самостоятельное прогностическое значение и позволяет выделить среди отвечающих на терапию группу пациентов со значительно худшим прогнозом, для которых, вероятно, потребуются коррекция лечебной тактики. Так, при ложноположительном результате медиана ВДП составляла шесть месяцев, при отрицательном – 18 месяцев. В данных группах медианы ОВ оказались равными 16 и 61 месяцам соответственно. Ложноотрицательный результат не позволял определить группу больных, отличающуюся по выживаемости от пациентов с положительным результатом. Все проведенные сравнения были значимы при Log-rank  $p < 0,00001$ .

Проанализирована также частота расхождения результатов прогнозирования с фактическим результатом лечения в зависимости от анализа иммунного статуса до, во время и по завершении терапии. Установлено, что частота истинно отрицательных результатов увеличивалась – от 30,6% до лечения, 48,1% на фоне терапии и до 63,4% после лечения. В группе завершивших лечение частота



- Отрицательный прогноз
- Ложноотрицательный прогноз
- Ложноположительный прогноз
- Положительный прогноз
- + Отрицательный прогноз (цензурированные)
- + Ложноотрицательный прогноз (цензурированные)
- + Ложноположительный прогноз (цензурированные)
- + Положительный прогноз (цензурированные)

**Рис. 2.** Общая выживаемость больных, иммунный статус которых был оценен до начала терапии, в зависимости от результата прогнозирования

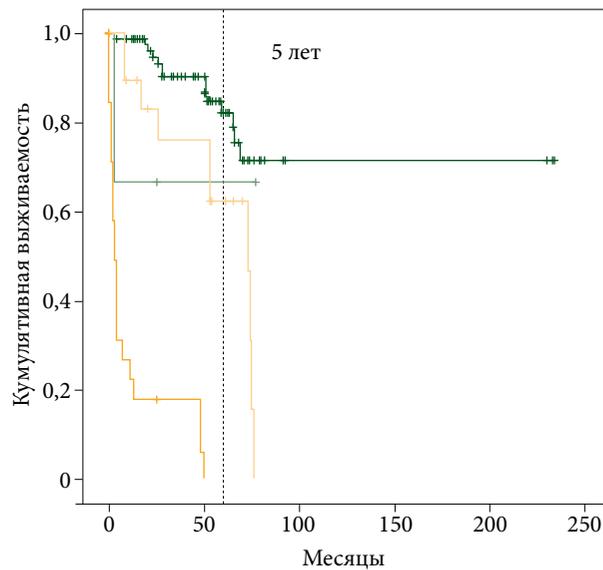


- Отрицательный прогноз
- Ложноотрицательный прогноз
- Ложноположительный прогноз
- Положительный прогноз
- + Отрицательный прогноз (цензурированные)
- + Ложноотрицательный прогноз (цензурированные)
- + Ложноположительный прогноз (цензурированные)
- + Положительный прогноз (цензурированные)

**Рис. 3.** Общая выживаемость больных, иммунный статус которых был оценен во время лечения, в зависимости от результата прогнозирования

ложноположительных результатов сократилась почти в два раза ( $p = 10^{-5}$ ). Полученные данные свидетельствуют о большей точности модели в прогнозировании прогрессирования в процессе лечения и по его окончании. Различий в других вариантах ответа выявлено не было. В качестве фактора прогноза эффективности лечения был оценен результат классификации модели. При сравнении положительного результата модели, под которым понималось значение более 0,3812 (38,12%) по данным иммунного статуса, оцененного до лечения, выявлена статистически значимая связь между ответом на лечение и результатами прогнозирования ( $p = 0,016$ ). При высокой вероятности прогрессирования заболевания по результатам интерпретации модели в 62,0% случаев наблюдалось прогрессирование процесса, в 29,6% – его стабилизация. При низкой вероятности прогрессирования заболевания по результатам прогнозирования вероятность указанных выше состояний составила 37,5 и 25% случаев соответственно. Частота объективного ответа на терапию при высокой вероятности прогрессирования достигла 8,4%, при низкой – 37,5% ( $p < 0,05$ ).

Для оценки независимой прогностической значимости результатов модели мы оценили связь результата с показателями ОВ и ВДП в многофакторной модели у больных меланомой как наибольшей из групп. Модель была стратифицирована по типу лечения – адъювантное и самостоятельное. Анализировались как качественный, так и количественный результаты модели и их связь с типом лечения. Результат прогнозирования не добавил новой информации при учете известных фак-



- Отрицательный прогноз
- Ложноотрицательный прогноз
- Ложноположительный прогноз
- Положительный прогноз
- + Отрицательный прогноз (цензурированные)
- + Ложноотрицательный прогноз (цензурированные)
- + Ложноположительный прогноз (цензурированные)
- + Положительный прогноз (цензурированные)

**Рис. 4.** Общая выживаемость больных, иммунный статус которых был оценен по завершении терапии, в зависимости от результата прогнозирования



**Таблица 2. Сравнение показателей общей выживаемости и времени до прогрессирования у больных в зависимости от возможности изменения результата прогноза модели**

Время анализа	Результат подбора параметров	Время до прогрессирования			Общая выживаемость			
		Медиана, мес.	p (Log-rank)	95% ДИ	Медиана, мес.	p (Log-rank)	95% ДИ	
До лечения	Прогрессирование при всех вариантах	2	$1,7 \times 10^{-5}$	1,3–2,7	10	$2,4 \times 10^{-6}$	8,3–11,7	
	Улучшение возможно	3		0,7–5,3			13	6,127–19,900
	Клинический эффект при всех вариантах	8		0,9–15,1			61	39,1–82,9
Во время лечения	Прогрессирование при всех вариантах	2	$7,3 \times 10^{-25}$	1,2–2,8	12	$1,5 \times 10^{-16}$	9,6–14,4	
	Улучшение возможно	3		1,6–4,4			22	7,2–36,8
	Клинический эффект при всех вариантах	25		–			67	26,7–107,3
После лечения	Прогрессирование при всех вариантах	0	$9,7 \times 10^{-16}$	–	3	$1,5 \times 10^{-14}$	0,9–5,1	
	Улучшение возможно	5		2,1–7,9			48	17,5–78,5
	Клинический эффект при всех вариантах	НД		–			НД	–

Примечание. ДИ – доверительный интервал; НД – не достигнута; «–» – невозможно рассчитать.

торов прогноза ОВ ( $p > 0,05$ ). Однако при анализе ВДП выявление признаков прогрессирования заболевания по данным модели признано статистически значимым независимым фактором, увеличивающим риск прогрессирования в 2,204 раза ( $p = 0,011$ ).

Для оценки возможности подбора метода лечения проведен ряд анализов. Прежде всего была изучена возможность улучшения результата прогноза и значимость этой возможности для ОВ и ВДП. При однофакторном анализе ОВ и ВДП выявлено, что у пациентов с низкой вероятностью прогрессирования вне зависимости от лечения был значительно лучший прогноз, чем у пациентов с высокой его вероятностью ( $p < 0,0001$ ). Группа пациентов, у которых была возможность улучшения результатов лечения, отличалась от группы пациентов с прогрессированием заболевания до лечения и практически не отличалась от них при оценке прогноза на фоне и после окончания лечения. Медианы ОВ и ВДП, а также результаты сравнения этих показателей представлены в табл. 2.

При проведении многофакторного анализа выживаемости с использованием всех возможных параметров модели значимыми оказались только возможность улучшения результатов лечения ( $p = 3 \times 10^{-24}$ ) и наибольший разброс результатов при подборе методов терапии в зависимости от прогноза модели ( $p = 0,001$ ). С увеличением этих параметров риск смерти возрастал.

Для определения возможности прогнозирования ранней смены терапии или раннего возобновления наблюдения из тестовой группы были отобраны пациенты с достигнутым эффектом на фоне лечения. После этого была оценена ОВ в зависимости от полученного качественного результата модели и построены модели пропорциональных рисков Кокса, включавшие все доступные клинические параметры.

При анализе ОВ с помощью метода Каплана – Майера у пациентов, у которых не прогнозировалось прогрессирование заболевания в ближайшие три месяца, были значительно лучшие показатели по сравнению с больными, у которых прогрессирование было вероятным в ближайшее время, – медиана 18 и 8 месяцев соответственно ( $\text{Log-rank } p = 0,03$ ).

Таким образом, использование модели позволяет своевременно изменять лечебную тактику во время или после завершения терапии, то есть отменять или возобновлять терапию, не дожидаясь прогрессирования, и избегать роста опухолевой нагрузки.

Сравнение результатов прогнозирования при продолжении или прерывании терапии в момент оценки иммунного статуса показало, что во втором случае числовые значения были сопоставимы с выбранной точкой отсечения. Как следствие, были выделены четыре группы:

- 1) больные, у которых вне зависимости от проведения или приостановки терапии не прогнозировалось прогрессирование;
- 2) пациенты, у которых прогрессирование прогнозировалось вне зависимости от продолжения терапии;
- 3) пациенты, которые теряли достигнутый эффект при прекращении лечения;
- 4) больные, у которых результат прогнозирования был лучше при завершении лечения.

Общая выживаемость и время до прогрессирования в зависимости от изменения результата прогноза при планировании остановки терапии представлены на рис. 5 и 6. При сравнении полученных результатов прогноза при остановке лечения они оказались не хуже, чем при продолжении терапии, у 32,5% пациентов. Кроме того, данная группа характеризовалась лучшими показателями не только ОВ (медиана 25 против 5 месяцев,  $\text{Log-rank } p = 10^{-5}$ ), но и ВДП ( $p = 2 \times 10^{-9}$ ).



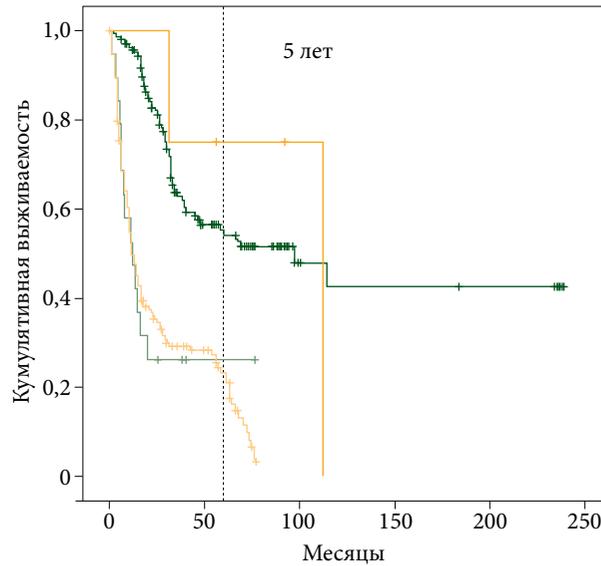
Сопоставление полученных значений с точкой отсечения продемонстрировало, что только у 5,4% пациентов прогнозировалась утрата эффекта терапии в случае ее остановки. Количество больных, у которых вне зависимости от лечения эффект сохранялся или терялся, было одинаковым – по 46,7%. Важно отметить, что в данной популяции как ОВ, так и ВДП существенно различались. При этом выживаемость больных, у которых по завершении лечения в момент оценки иммунного статуса утрачивался эффект терапии, не отличалась от выживаемости пациентов, у которых утрата эффекта ожидалась в любом случае.

Нами выявлено четыре случая, при которых результат прогнозирования был лучше при остановке терапии, чем при ее продолжении. Во всех этих случаях пациенты получали вакцинотерапию. Двое из них – генно-модифицированные вакцины в лечебном режиме, один – немодифицированные вакцины в адъювантном режиме, еще один – дендритноклеточные вакцины в аналогичном режиме.

### Обсуждение

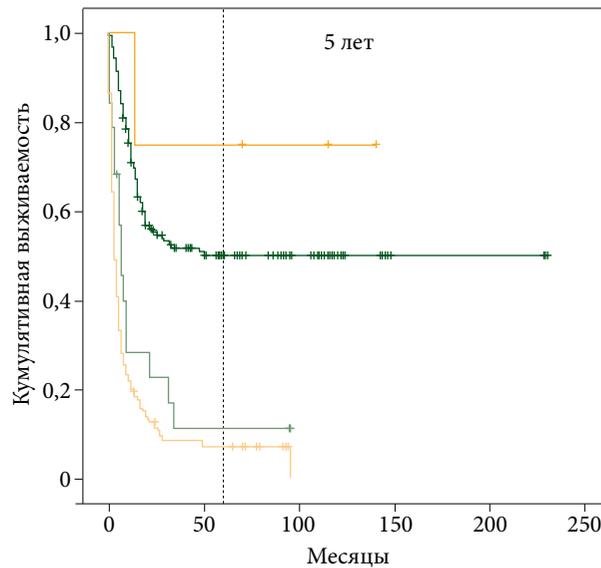
С одной стороны, большое количество участников иммунологических взаимодействий и производимых ими регуляторных молекул (цитокинов, хемокинов, поверхностных и растворимых рецепторов к различным факторам) делает практически невозможным выбор ключевого, независимого фактора. С другой стороны, значительная связь всех параметров иммунной системы [7] облегчает определение ее состояний, или иммунологического диагноза. Использование разных наборов факторов способно существенно снизить проблему неполноты отдельных наблюдений. В ряде исследований была продемонстрирована корреляция системных и локальных параметров иммунного ответа [8–10]. Следовательно, для прогноза может потребоваться меньше иммунологических данных. В последнее время для построения многомерных моделей используются различные технологии машинного обучения. В нашем исследовании был применен ансамбль деревьев решений, успешно применяющийся во многих областях онкологии [11–13]. Несмотря на то что метод затрудняет оценку внутренних связей между факторами, он позволяет точнее решать поставленную практическую задачу, преодолевая ряд препятствий, описанных ранее, в том числе обусловленных обилием возможных показателей.

В ходе нашего исследования было обнаружено, что увеличение числа факторов в модели прогнозирования ухудшает ее работу и точность. В итоговом результате в модель вошло содержание основных субпопуляций иммунных клеток, что позволило охарактеризовать состояние иммунной системы с точностью, не уступающей и даже превышающей точность геномных методов, оценивающих успешность иммунотерапии [14]. Аналогичный вывод был сформулирован при построении математической модели работы иммунной системы. Было показано, что сложные модели менее воспроизводимы [15]. Различные практически ориентированные исследования, использующие номограммы для определения прогноза, также подтвердили возможность успешного прогнозирования течения заболевания с использованием ограниченного



- Сохранение эффекта при остановке
- Утрата эффекта при остановке
- Утрата эффекта вне зависимости от лечения
- Усиление эффекта при остановке
- + Сохранение эффекта при остановке (цензурированные)
- + Утрата эффекта при остановке (цензурированные)
- + Утрата эффекта вне зависимости от лечения (цензурированные)
- + Усиление эффекта при остановке (цензурированные)

Рис. 5. Общая выживаемость в зависимости от изменения результата прогноза при планировании остановки терапии



- Сохранение эффекта при остановке
- Утрата эффекта при остановке
- Утрата эффекта вне зависимости от лечения
- Усиление эффекта при остановке
- + Сохранение эффекта при остановке (цензурированные)
- + Утрата эффекта при остановке (цензурированные)
- + Утрата эффекта вне зависимости от лечения (цензурированные)
- + Усиление эффекта при остановке (цензурированные)

Рис. 6. Время до прогрессирования в зависимости от изменения результата прогноза при планировании остановки терапии



числа иммунологических тестов [16, 17]. Точность их прогнозирования сопоставима с точностью прогнозирования нашей модели.

На сегодняшний день вопрос оптимальной продолжительности терапии остается трудноразрешимым. Результаты ранее проведенных исследований интерлейкина 2, ипилиумаба и инфильтрации опухоли лимфоцитами свидетельствовали о возможности сохранения эффекта терапии более пяти лет при однократном или очень коротком по времени воздействию [18]. Анализ результатов лечения больных, преждевременно прекративших прием анти-PD-1-препаратов, позволил предположить не только отсутствие его отрицательного эффекта, но и дополнительные преимущества в виде отсутствия необходимости терапии и развития новых нежелательных явлений [19–22]. Кроме того, в некоторых клинических исследованиях не подтвержден дополнительный эффект от продолжения лечения [23]. Известно, что прекращение терапии у некоторых пациентов приводит к прогрессированию процесса. Однако установлены лишь клинические факторы такого прогноза, что не позволяет уверенно принимать решение о прекращении или продолжении терапии [24, 25].

Представленный нами инструмент прогнозирования помогает более точно оценить роль прекращения или продолжения терапии. Кроме того, с его помощью можно выделить группы пациентов, у которых эффект терапии

будет утрачен в ближайшее время вне зависимости от продолжения или прекращения текущего лечения. Это отличает его от других методов, в частности излучающих биомаркеров, таких как циркулирующая опухолевая ДНК [26]. Важно подчеркнуть, что наша модель прогнозирования позволяет предположить достижение стабильного состояния с использованием разных методов лечения на основании иммунных и клинических параметров, то есть на индивидуальном уровне, что делает возможным использование ее для принятия решения в каждой конкретной клинической ситуации. Это выгодно отличает наш подход от анализа риска рецидива, который подтверждает вероятность достижения излечения через несколько лет, но не может быть использован для планирования терапии у конкретного больного [27]. Наша модель также позволяет своевременно принимать решение о возобновлении терапии, как следствие, сохранить достигнутый эффект и обеспечить достаточную эффективность реиндукции терапии, которая на сегодняшний день достигается не у всех пациентов [25].

## Вывод

Построенная модель прогнозирования прогрессирования заболевания предоставляет значимую информацию, которая может быть использована в различных клинических ситуациях. Целесообразно проспективное тестирование данного подхода. ☺

## Литература

1. Suda K. The ABCs of preventing hyperprogressive disease after immunotherapy: awareness, biomarkers, and combination. *J. Thorac. Dis.* 2019; 11 (Suppl. 3): S347–S351.
2. Новик А.В. Принципы современной иммунотерапии. Фарматека. 2018; 7: 10–18.
3. Blank C.U., Naanen J.B., Ribas A., Schumacher T.N. CANCER IMMUNOLOGY. The "cancer immunogram". *Science.* 2016; 352 (6286): 658–660.
4. Dorogush A.V., Ershov V., Gulina A. CatBoost: gradient boosting with categorical features support. *ArXiv.* 2018 // <https://arxiv.org/abs/1810.11363>.
5. Bergstra J., Yamins D., Cox D.D. Making a science of model search: hyperparameter optimization in hundreds of dimensions for vision architectures. Atlanta, GA, USA: JMLR.org, 2013.
6. Hunter J.D. Matplotlib: a 2D graphics environment. *Computing in Science and Engg.* 2007; 9 (3): 90–95.
7. Xu S., Yan J., Xu W., Wang Z. Increased serum IL-6 and soluble IL-6 receptor in breast cancer patients after radiotherapy are correlated with proportions of immune cells. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi.* 2019; 35 (8): 738–743.
8. 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; 9: 727.
9. Lee K.H., Kim E.Y., Yun J.S., et al. The prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes and hematologic parameters in patients with breast cancer. *BMC Cancer.* 2018; 18 (1): 938.
10. Tang Y., Li G., Wu S., et al. Programmed death ligand 1 expression in esophageal cancer following definitive chemoradiotherapy: prognostic significance and association with inflammatory biomarkers. *Oncol. Lett.* 2018; 15 (4): 4988–4996.
11. Nahid A.-A., Kong Y. Involvement of machine learning for breast cancer image classification: a survey. *Comput. Math. Methods Med.* 2017; 2017: 3781951.
12. Basith S., Manavalan B., Shin T.H., et al. Evolution of machine learning algorithms in the prediction and design of anticancer peptides. *Curr. Protein. Pept. Sci.* 2020; 21 (12): 1242–1250.
13. Duetz C., Bachas C., Westers T.M., van de Loosdrecht A.A. Computational analysis of flow cytometry data in hematological malignancies: future clinical practice? *Curr. Opin. Oncol.* 2020; 32 (2): 162–169.
14. Liu D., Schilling B., Liu D., et al. Integrative molecular and clinical modeling of clinical outcomes to PD1 blockade in patients with metastatic melanoma. *Nat. Med.* 2019; 25 (12): 1916–1927.
15. Arabameri A., Asemani D., Hadjati J. A structural methodology for modeling immune-tumor interactions including pro- and anti-tumor factors for clinical applications. *Math. Biosci.* 2018; 304: 48–61.
16. Liu J.-S., Huang Y., Yang X., Feng J.-F. A nomogram to predict prognostic values of various inflammatory biomarkers in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Am. J. Cancer Res.* 2015; 5 (7): 2180–2189.



17. Wang L., Dong T., Xin B., et al. Integrative nomogram of CT imaging, clinical, and hematological features for survival prediction of patients with locally advanced non-small cell lung cancer. *Eur. Radiol.* 2019; 29 (6): 2958–2967.
18. DeVita V.T., Lawrence T.S., Rosenberg S.A. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology (Cancer Principles and Practice of Oncology). 11<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2019.
19. Regan M.M., Lillian W., Rao S., et al. Treatment-free survival: a novel outcome measure of the effects of immune checkpoint inhibition – a pooled analysis of patients with advanced melanoma. *J. Clin. Oncol.* 2019; 37 (35): 3350–3358.
20. Chen S., Zhang Z., Zheng X., et al. Response efficacy of PD-1 and PD-L1 inhibitors in clinical trials: a systematic review and meta-analysis. *Front. Oncol.* 2021; 11: 562315.
21. Schadendorf D., Wolchok J.D., Hodi F.S., et al. Efficacy and safety outcomes in patients with advanced melanoma who discontinued treatment with nivolumab and ipilimumab because of adverse events: a pooled analysis of randomized phase II and III trials. *J. Clin. Oncol.* 2017; 35 (34): 3807–3814.
22. Nardin C., Dalle S., Leccia M.T., et al. Long-term immune-related adverse events under PD-1 inhibitors: a multicenter prospective cohort study (MELBASE). *J. Clin. Oncol.* 2020; 38 (Suppl. 15): 10057.
23. Postow M.A., Goldman D.A., Shoushtari A.N., et al. A phase II study to evaluate the need for > two doses of nivolumab + ipilimumab combination (combo) immunotherapy. *J. Clin. Oncol.* 2020; 38 (Suppl. 15): 10003.
24. Jansen Y.J.L., Rozeman E.A., Mason R., et al. Discontinuation of anti-PD-1 antibody therapy in the absence of disease progression or treatment limiting toxicity: clinical outcomes in advanced melanoma. *Ann. Oncol.* 2019; 30 (7): 1154–1161.
25. Pokorny R., McPherson J.P., Haaland B., et al. Real-world experience with elective discontinuation of PD-1 inhibitors at 1 year in patients with metastatic melanoma. *J. Immunother. Cancer.* 2021; 9 (1): e001781.
26. Warburton L., Calapre L., Pereira M.R., et al. Circulating tumour DNA in advanced melanoma patients ceasing PD1 inhibition in the absence of disease progression. *Cancers (Basel).* 2020; 12 (11): 3486.
27. Weber J.S., Kurt M., Edmondson-Jones M., et al. Mixture-cure modeling for resected stage III/IV melanoma in the phase III CheckMate 238 trial. *Ann. Oncol.* 2019; 30 (Suppl. 5): V542.

### Progression Prediction Model of a Solid Tumor Against the Background of Drug Therapy Using Artificial Intelligence Methods

A.V. Novik, PhD<sup>1,2</sup>, D.V. GirDYuk<sup>1</sup>, T.L. Nekhaeva, PhD<sup>1</sup>, N.V. Emelyanova<sup>1</sup>, N.A. Efremova<sup>1</sup>, D.Kh. Latipova, PhD<sup>1,2</sup>, A.I. Semenova, PhD<sup>1</sup>, G.M. Teletaeva, PhD<sup>1</sup>, S.A. Protsenko, PhD<sup>1</sup>, I.A. Baldueva, PhD<sup>1</sup>

<sup>1</sup> N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology, St. Petersburg Russia)

<sup>2</sup> St. Petersburg State Pediatric Medical University

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

*Biomarkers finding, especially dynamic ones, is an unmet medical need in modern anticancer immunotherapy.*

*We trained a progression prediction model based on clinical features and peripheral immune system assessments for dynamic prognosis of disease progression in the nearest 3 month.*

**Material and methods.** Patients with immunogenic (melanoma, 295, kidney cancer, 81), non-immunogenic (soft tissue sarcoma, 47, colorectal cancer, 26) and multiple primary tumors (29) with immunologic assessments before treatment (23.5%), on therapy (58.3%), and in follow-up after the treatment (18.2%) were randomly divided in 3:1 ratio to the training (1682 assessments of the immune status) and test (616 assessments) groups. Counts of lymphocytes, T-, B-, NK-cells, cytotoxic lymphocytes, T-helpers were used as immunologic parameters. Age, sex, disease, stage, therapy, mutational status, last response on treatment, disease and therapy duration, previous treatments were used as clinical ones. The model was trained to predict disease progression in the next three months using Catboost gradient boosting. We also studied the influence of model prediction on overall survival (OS) and time to progression (TTP) on the test dataset using the Kaplan – Meyer method and Cox regression.

**Results.** The ROC AUC value of the model was 0.801.

*The model prediction of progression increased the probability of progressive disease from 37.5 to 62.0% and decreased the response rate from 37.5 to 8.4% (p = 0.016).*

*The model prediction did not add information over known prognostic factors for OS in the multifactorial model but was an independent prognostic factor for TTP (HR – 2.204, p = 0.011). False-positive results separate the group of patients with poor prognosis (OS – 16 months, TTP – 6 months) among patients with clinical benefit from patients with favorable prognosis (OS 61 months, TTP 18 months, p < 0.001), who had a truly negative model prediction (p = 0.03). The possibility of prognosis improvement with therapy change was an essential factor for OS and TTP prediction (p < 0.001). The model was useful in predicting higher OS in patients with disease progression (p = 0.033).*

**Conclusion.** Our progression prediction model provides clinically useful information. Its utility should be tested in a prospective trial.

**Key words:** malignant tumors, immune status, prediction, artificial intelligence



# Молекулярные показатели клеток шейки матки в качестве диагностических маркеров цервикальной интраэпителиальной неоплазии третьей степени

Е.В. Каюкова, к.м.н., Т.Е. Белокриницкая, д.м.н., проф., В.А. Мудров, к.м.н.

Адрес для переписки: Елена Владимировна Каюкова, elena\_pochta22@mail.ru

Для цитирования: Каюкова Е.В., Белокриницкая Т.Е., Мудров В.А. Молекулярные показатели клеток шейки матки в качестве диагностических маркеров цервикальной интраэпителиальной неоплазии третьей степени. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (21): 14–19.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-21-14-19

*Цервикальная интраэпителиальная неоплазия (ЦИН) 3-й степени является предраковым заболеванием шейки матки. С учетом несовершенства цервикального скрининга актуальными остаются исследования по определению новых молекулярных диагностических критериев, позволяющих выявить предопухольный процесс с целью своевременного лечения, предотвращения развития рака шейки матки и его последствий.*

**Цель** – определить информативность исследования молекулярных показателей цервикального эпителия в качестве диагностических маркеров ЦИН 3-й степени.

**Материал и методы.** Выполнен проспективный анализ по выявлению молекулярных диагностических критериев ЦИН 3-й степени среди локальных уровней спектра высших жирных кислот, сосудисто-воспалительных факторов (MG, MMP-2, CAL, LCN2, OPN, VCAM-1, SAA, MPO, IGFBP-4, ICAM-1, CC, MMP-9), белков контрольных точек иммунного цикла (sCD25, 4-1BB, B7.2, TGF- $\beta$ 1, CTLA-4, PD-L1, PD-1, Tim-3, LAG-3, Galectin-9, sCD27, PD-L2) у больных ЦИН 3-й степени.

Исследование выполнено с использованием газожидкостной хроматографии, проточной цитометрии.

**Результаты.** Среди ВЖК лучшим диагностическим потенциалом характеризовалось пороговое значение  $C_{15:1} \geq 1,0\%$  клетки ( $Se = 1,0$ ;  $Sp = 1,0$ ;  $Ac = 1,0$ ;  $AUC = 1,0$ ),  $C_{17:1} \leq 2,2\%$  ( $Se = 1,0$ ;  $Sp = 1,0$ ;  $Ac = 1,0$ ;  $AUC = 1,0$ ),  $C_{18:3\omega6} < 2,5\%$  клетки ( $Se = 1,0$ ;  $Sp = 1,0$ ;  $Ac = 1,0$ ;  $AUC = 1,0$ ), среди сосудисто-воспалительных факторов – локальная величина VCAM-1  $> 0,3$  нг/мл ( $Se = 0,75$ ;  $Sp = 0,73$ ;  $Ac = 0,7$ ;  $AUC = 0,74$ ), среди белков контрольных точек иммунного цикла – локальное значение B7.2  $\geq 15$  нг/мл ( $Se = 0,83$ ;  $Sp = 0,73$ ;  $Ac = 0,78$ ;  $AUC = 0,77$ ).

**Выводы.** На основании ROC-анализа установлено, что наилучшим диагностическим маркером для выявления ЦИН 3-й степени служит определение локального содержания B7.2 ( $Se = 0,83$ ;  $Sp = 0,73$ ;  $Ac = 0,78$ ;  $AUC = 0,77$ ).

**Ключевые слова:** цервикальная интраэпителиальная неоплазия 3-й степени, молекулярная диагностика, высшие жирные кислоты, сосудисто-воспалительные факторы, белки контрольных точек иммунного цикла



## Введение

Рак шейки матки (РШМ) является одним из самых распространенных заболеваний в мире [1]. Актуальность проблемы придают контингент больных (сексуально активные, трудоспособные женщины), высокий показатель запущенности (в 2019 г. в России 33,4%), отсутствие доступа к вакцинации во многих странах, несовершенство скрининга, малоэффективное лечение рецидивирующих и генерализованных форм [1–4].

Цервикальная интраэпителиальная неоплазия (ЦИН) 3-й степени является предраковым заболеванием шейки матки. Речь прежде всего идет о цитоморфологической характеристике цервикального эпителия, определяющей степень интраэпителиальных неопластических изменений клеток шейки матки, а также критерии прогноза малигнизации цервикального эпителия. Как правило, ЦИН 1-й степени полностью регрессирует [5]. Между тем ЦИН 3-й степени в отсутствие лечения способна как регрессировать (30%), так и прогрессировать до инвазивного РШМ (30%). Кроме того, почти в 25% случаев ЦИН 3-й степени рецидивирует [6]. Риск прогрессирования ЦИН 3-й степени увеличивается при наличии следующих ко-факторов:

- ✓ использование оральных контрацептивов;
- ✓ курение;
- ✓ ранний возраст полового дебюта;
- ✓ наличие нескольких половых партнеров;
- ✓ наличие ко-инфекции;
- ✓ инфицирование несколькими штаммами вируса папилломы человека (ВПЧ);
- ✓ наличие остаточной опухоли после локального хирургического лечения [6–9].

Маршрутизация больных обусловлена степенью ЦИН. Если тактику ведения пациентки с ЦИН 1–2-й степени определяет гинеколог, то пациентки с ЦИН 3-й степени должны направляться в специализированное онкологическое учреждение, что продиктовано возможностью диагностики РШМ после дообследования. Согласно данным литературы, до 30% пациенток с первичным диагнозом ЦИН 3-й степени после дообследования переходят в категорию больных РШМ [6]. Метаанализ результатов 40 исследований был посвящен оценке эффективности ВПЧ-тестирования и цитологической диагностики в качестве инструментов цервикального скрининга. Объем выборки превысил 140 тыс. женщин в возрасте 20–70 лет. Чувствительность ВПЧ-тестирования в диагностике ЦИН 3-й степени была выше чувствительности цитологического скрининга в 1,46 раза (1,12–1,91), а специфичность ниже в 0,95 раза (0,93–0,97). Авторы подчеркнули, что использование только цитологического скрининга может привести к ошибкам диагностики и задержкам в получении адекватного лечения [10, 11]. Однако в настоящее время в большинстве регионов России ВПЧ-тестирование остается недоступной опцией. В настоящее время актуальны исследования по определению новых молекулярных диагностических критериев, позволяющих выявить предопухольный процесс с целью его своевременного лечения, а также предотвращения РШМ и его последствий. Ранее нами были установлены патофизиологические особенности спектра высших жирных кислот (ВЖК), сосудисто-воспалительных факторов

и белков контрольных точек иммунного цикла у больных предопухольными заболеваниями и РШМ [12, 13].

*Цель* – определить информативность исследования молекулярных показателей цервикального эпителия в качестве диагностических маркеров ЦИН 3-й степени.

## Материал и методы

Критериями включения пациенток в проспективное исследование были диагноз ЦИН 3-й степени, установленный морфологически, первичный статус заболевания до проведения специализированного лечения, репродуктивный возраст, отсутствие инфекций, передаваемых половым путем, и сопутствующей гинекологической патологии, наличие оформленного согласия больных. Обследованы 12 пациенток с ЦИН 3-й степени. Средний возраст составил  $30 \pm 6,2$  года. Объем диагностических исследований определяли на основании клинических рекомендаций Минздрава России «Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки», утвержденных в 2020 г. Градация ЦИН проводилась с учетом соответствующей гистологической классификации на основании степени тяжести цервикального поражения. Контрольную группу составили 15 женщин-добровольцев без гинекологической патологии. Пациентки контрольной и исследуемой групп были сопоставимы по возрасту и сопутствующей патологии.

Материалом для изучения служили:

- биоптат шейки матки, забранный под кольпоскопическим контролем путем ножевой инцизионной биопсии;
- цервикальный эпителий: соскоб по стандартной методике браш-щеточкой с зоны стыка эпителиев.

Применялись следующие методы исследования:

- газохроматографическое исследование ВЖК на хроматографе «Кристалл-2000М» (Россия) с использованием плазменно-ионизационного детектора и капиллярной колонки FFAP (США) ( $C_{14:0}^*$ ,  $C_{14:1}^*$ ,  $C_{15:0}^*$ ,  $C_{15:1}^*$ ,  $C_{16:0}^*$ ,  $C_{16:1}^*$ ,  $C_{17:0}^*$ ,  $C_{17:1}^*$ ,  $C_{18:0}^*$ ,  $C_{18:1}^*$ ,  $C_{18:2\omega 6}^*$ ,  $C_{18:3\omega 6}^*$ ,  $C_{18:3\omega 3}^*$ ,  $C_{19:0}^*$ ,  $C_{20:0}^*$ ,  $C_{20:3\omega 6}^*$ ,  $C_{20:4\omega 6}^*$ ,  $C_{20:5\omega 3}^*$ ,  $C_{22:5\omega 3}^*$ );
- проточная цитофлуориметрия с использованием аппарата FC500 (Beckman Coulter, США). Определяли спектр сосудисто-воспалительных факторов в цервикальном эпителии: MG, MMP-2, CAL, LCN2, OPN, VCAM-1, SAA, MPO, IGFBP-4, ICAM-1, CC, MMP-9 – Human Vascular Inflammation Panel 1-S/P (12-plex) with Filter Plate (Канада). Изучали уровень белков контрольных точек иммунного цикла в цервикальном эпителии sCD25, 4-1BB, B7.2, TGF-b1, CTLA-4, PD-L1, PD-1, Tim-3, LAG-3, Galectin-9, sCD27, PD-L2 – HU Immune Checkpoint Panel 1 – S/P (10-plex) w/FP (Канада).

При проведении статистического анализа авторы руководствовались едиными требованиями для рукописей, подаваемых в биомедицинские журналы, и рекомендациями «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе» (SAMPL) [14].

В ходе ROC-анализа для каждого исследуемого параметра первоначально определялось пороговое значение. В качестве независимых переменных использовались уровни молекулярных показателей, в качестве переменных отклика – клинические диагнозы, где 0 означал отсутствие цервикальной патологии, 1 – наличие ЦИН 3-й степени. Относительно полученного порогового значения все



Таблица 1. Характеристика диагностических маркеров на основании изучения спектра ВЖК в биоптатах шейки матки

Параметр	Пороговое значение	Исследуемые группы		Тестовая статистика, df=1	Сила связи, V	Относительный риск	Se	Sp	Ac	AUC	95% ДИ для AUC	Значимость, p
		контроль	ЦИН 3-й степени									
C <sub>14:0</sub> <sup>o</sup> %/клетка	> 2,9	26,7% (4/15)	100% (12/12)	$\chi^2 = 14,85$ p=0,01	0,74	3,75 (95% ДИ 1,62–8,70)	1,0	0,73	0,85	0,77	0,56–0,97	0,02
C <sub>15:0</sub> <sup>o</sup> %/клетка	< 1,9	13,3% (2/15)	58,3% (7/12)	$\chi^2 = 6,08$ p=0,01	0,47	2,08 (95% ДИ 1,03–4,18)	0,75	0,87	0,74	0,79	0,6–0,99	0,01
C <sub>15:1</sub> <sup>o</sup> %/клетка	≥ 1,0	0% (0/15)	100% (12/12)	$\chi^2 = 27,2$ p=0,01	1,0	NaN	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0–1,0	< 0,001
C <sub>16:0</sub> <sup>o</sup> %/клетка	≥ 29,2	13,3% (2/15)	91,7% (11/12)	$\chi^2 = 16,38$ p<0,001	0,78	10,4 (95% ДИ 1,58–68,13)	0,92	0,87	0,89	0,86	0,69–1,0	0,002
C <sub>16:1</sub> <sup>o</sup> %/клетка	≥ 3,33	13,3% (2/15)	91,7% (11/12)	$\chi^2 = 16,38$ p<0,001	0,78	10,4 (95% ДИ 1,58–68,63)	0,92	0,87	0,89	0,83	0,64–1,0	0,004
C <sub>17:0</sub> <sup>o</sup> %/клетка	> 2,45	13,3% (2/15)	100% (12/12)	$\chi^2 = 20,06$ p<0,01	0,86	7,52 (95% ДИ 2,07–27,03)	1,0	0,87	0,93	0,97	0,91–1,0	< 0,001
C <sub>17:1</sub> <sup>o</sup> %/клетка	< 2,2	0% (0/15)	100% (12/12)	$\chi^2 = 27,0$ p<0,001	1,0	NaN	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0–1,0	< 0,001
C <sub>18:1</sub> <sup>o</sup> %/клетка	≥ 19,0	13,3% (2/15)	82,3% (10/12)	$\chi^2 = 13,23$ p<0,001	0,70	5,2 (95% ДИ 1,45–18,71)	0,83	0,87	0,84	0,92	0,80–1,0	< 0,001
C <sub>18:2o6</sub> <sup>o</sup> %/клетка	≤ 10,8	26,7% (4/15)	100% (12/12)	$\chi^2 = 14,85$ p<0,001	0,74	3,75 (95% ДИ 1,62–8,70)	1,0	0,73	0,85	0,84	0,53–0,96	0,03
C <sub>18:3o6</sub> <sup>o</sup> %/клетка	< 2,5	0% (0/15)	100% (12/12)	$\chi^2 = 27,1$ p<0,001	1,0	NaN	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0–1,0	< 0,001
C <sub>18:3o3</sub> <sup>o</sup> %/клетка	< 1,6	0% (0/15)	91,7% (11/12)	$\chi^2 = 23,2$ p<0,001	0,93	12,0 (95% ДИ 1,84–78,37)	0,92	1,0	0,97	0,99	0,96–1,0	< 0,001
C <sub>20:0</sub> <sup>o</sup> %/клетка	< 1,6	0% (0/15)	83,3% (10/12)	$\chi^2 = 19,85$ p<0,001	0,86	6,0 (95% ДИ 1,69–21,26)	0,83	1,0	0,93	0,96	0,88–1,0	< 0,001
C <sub>20:3o6</sub> <sup>o</sup> %/клетка	≤ 2,0	0% (0/15)	75% (9/12)	$\chi^2 = 16,87$ p<0,001	0,79	4,0 (95% ДИ 1,50–10,65)	0,75	1,0	0,89	0,89	0,77–1,0	0,001
C <sub>20:4o6</sub> <sup>o</sup> %/клетка	≤ 3,8	26,7% (4/15)	91,7% (11/12)	$\chi^2 = 11,41$ p=0,001	0,65	8,8 (95% ДИ 1,31–58,9)	0,92	0,73	0,82	0,78	0,59–0,97	0,01
C <sub>20:5o3</sub> <sup>o</sup> %/клетка	≤ 2,9	0% (0/15)	66,7% (8/12)	$\chi^2 = 14,21$ p<0,001	0,72	3,0 (95% ДИ 1,35–6,68)	0,67	1,0	0,74	0,77	0,55–0,98	0,02
C <sub>22:5o3</sub> <sup>o</sup> %/клетка	< 1,4	0% (0/15)	75% (9/12)	$\chi^2 = 13,87$ p<0,001	0,79	4,0 (95% ДИ 1,5–0,68)	0,75	1,0	0,89	0,79	0,57–1,0	0,01

изучаемые количественные переменные были преобразованы в номинальные величины. Номинальные величины сравнивали с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона. Для оценки силы связи использовали критерий Крамера (V). Учитывая проспективный анализ результативных и факторных признаков, значимость различий номинальных данных оценивали путем определения относительного риска. Статистическую значимость p оценивали исходя из значений 95%-ного доверительного интервала (ДИ). Качество исследуемых диагностических маркеров оценивали на основании расчета чувствительности (Se), специфичности (Sp) и точности (Ac) по следующим формулам:

$$Se = \frac{\text{Количество истинно положительных случаев}}{\text{Количество всех заболевших}};$$

$$Sp = \frac{\text{Количество истинно отрицательных случаев}}{\text{Количество здоровых людей}};$$

$$Ac = \frac{\text{Количество истинно положительных результатов} + \text{количество истинно отрицательных результатов}}{\text{Количество всех здоровых лиц} + \text{количество всех больных}}.$$

Информативность исследуемых маркеров оценивали по площади под ROC-кривой (AUC). Показатель AUC интерпретировали по экспертной шкале (с учетом 95% ДИ), согласно которой при значении, находящемся в пределах интервала 0,9–1,0, качество модели оценивается как отличное, 0,8–0,9 – очень хорошее, 0,7–0,8 – хорошее, 0,6–0,7 – среднее, 0,5–0,6 – неудовлетворительное.

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics Version 25.0 (International Business Machines Corporation, license No. Z125-3301-14, США).

## Результаты

Среди представителей насыщенных жирных кислот диагностической значимостью для выявления ЦИН 3-й степени характеризовались локальные величины: C<sub>14:0</sub> > 2,9% клетки, C<sub>15:0</sub> < 1,9%, C<sub>16:0</sub> ≥ 29,2%, C<sub>17:0</sub> > 2,45%, C<sub>20:0</sub> < 1,6% клетки. Максимальный риск для диагностики ЦИН 3-й степени 10,4 (95% ДИ 1,58–68,13) имел место у лиц с пороговым значением C<sub>16:0</sub> ≥ 29,2% клетки (Se=0,92; Sp=0,87; Ac=0,89; AUC=0,86) (табл. 1).



Таблица 2. Характеристика диагностических моделей на основании изучения белков воспаления в цервикальном эпителии

Параметр	Пороговое значение	Исследуемые группы		Тестовая статистика, df = 1	Сила связи, V	Относительный риск	Se	Sp	Ac	AUC	95% ДИ для AUC	Значимость, p
		контроль	ЦИН 3-й степени									
цVCAM-1, нг/мл	> 0,3	26,7% (4/15)	66,7% (8/12)	$\chi^2 = 4,32$ p = 0,04	0,4	5,5 (95% ДИ 1,05–28,88)	0,75	0,73	0,70	0,74	0,54–0,94	0,04

Таблица 3. Характеристика диагностических моделей на основании изучения белков иммунного цикла в цервикальном эпителии

Параметр	Пороговое значение	Исследуемые группы		Тестовая статистика, df = 1	Сила связи, V	Относительный риск	Se	Sp	Ac	AUC	95% ДИ для AUC	Значимость, p
		контроль	ЦИН 3-й степени									
B7.2, пг/мл	$\geq 15$	26,7% (4/15)	83,3% (10/12)	$\chi^2 = 8,57$ p = 0,003	0,56	4,4 (95% ДИ 1,2–16,17)	0,83	0,73	0,78	0,77	0,59–0,95	0,02
PD-L1, пг/мл	> 6,0	33,3% (5/15)	83,3% (10/12)	$\chi^2 = 6,75$ p = 0,009	0,5	4,0 (95% ДИ 1,07–14,9)	0,83	0,67	0,74	0,74	0,34–0,93	0,04
sCD27, пг/мл	> 12,2	26,7% (4/15)	83,3% (10/12)	$\chi^2 = 8,57$ p = 0,003	0,6	4,4 (95% ДИ 1,2–16,17)	0,83	0,73	0,52	0,74	0,53–0,94	0,04
PD-L2, пг/мл	$\geq 18,3$	20% (3/15)	58,3% (7/12)	$\chi^2 = 4,2$ p = 0,04	0,39	5,6 (95% ДИ 1,02–30,9)	0,67	0,80	0,63	0,73	0,53–0,93	0,045

Среди моноеновых жирных кислот в группе выявленных диагностических маркеров максимальным диагностическим потенциалом характеризовалось пороговое значение  $C_{15:1} \geq 1,0\%$  (Se = 1,0; Sp = 1,0; Ac = 1,0; AUC = 1,0), а также пороговое значение  $C_{17:1} \leq 2,2\%$  (Se = 1,0; Sp = 1,0; Ac = 1,0; AUC = 1,0) (табл. 1).

Среди полиеновых аналогов наилучшим диагностическим значением для выявления предракового состояния шейки матки обладала низкая пороговая величина  $C_{18:3\omega6} < 2,5\%$  (Se = 1,0; Sp = 1,0; Ac = 1,0; AUC = 1,0) (табл. 1). При анализе диагностических возможностей каждого сосудисто-воспалительного фактора статистически значимые различия исследуемых групп были получены только для локальной величины VCAM-1: превышение значения VCAM-1 > 0,3 нг/мл сопровождалось увеличением риска наличия ЦИН 3-й степени до 5,5 раза (относительный риск 5,5; 95% ДИ 1,05–28,88; p = 0,04) (табл. 2).

Среди белков иммунного цикла диагностическим потенциалом для выявления ЦИН 3-й степени обладали локальные величины B7.2, PD-L1, sCD27, PD-L2 (табл. 3). Повышение пороговой величины B7.2, PD-L1, sCD27, PD-L2  $\geq 15$  пг/мл (Se = 0,83; Sp = 0,73; Ac = 0,78; AUC = 0,77), > 6,0 пг/мл (Se = 0,83; Sp = 0,67; Ac = 0,74; AUC = 0,74), > 12,2 пг/мл (Se = 0,83; Sp = 0,73; Ac = 0,52; AUC = 0,74) и  $\geq 18,3$  пг/мл (Se = 0,67; Sp = 0,807; Ac = 0,63; AUC = 0,73) соответственно свидетельствует о наличии ЦИН 3-й степени. При этом наилучшим диагностическим маркером служит локальное значение  $B7.2 \geq 15$  пг/мл, что позволяет выявить ЦИН 3-й степени шейки матки в 83,3% случаев.

На следующем этапе была предпринята попытка выявить универсальный диагностический маркер для выявления ЦИН 3-й степени путем проведения ROC-анализа среди установленных лучших критериев ( $C_{15:1}$ ,  $C_{17:1}$ ,  $C_{18:3\omega6}$ , VCAM-1, B7.2).

С учетом требований, предъявляемых к скринирующей методике (дешевизна, простота, неинвазивность,

скорость выполнения методики), а также длительности хромотографического исследования, необходимости в наличии обученного персонала и оборудования, полноты анализа (исследуется весь спектр ВЖК), инвазивности методики (материал исследования – биоптат шейки матки), использование  $C_{15:1}$ ,  $C_{17:1}$ ,  $C_{18:3\omega6}$  как диагностических маркеров нецелесообразно.

Наилучшим молекулярным маркером для диагностики ЦИН 3-й степени матки является локальная величина B7.2 (Se = 0,83; Sp = 0,73; Ac = 0,78; AUC = 0,77) (рис. 1). Информативность разработанной диагностической модели высока по сравнению с результатами цитологического исследования (рис. 2).

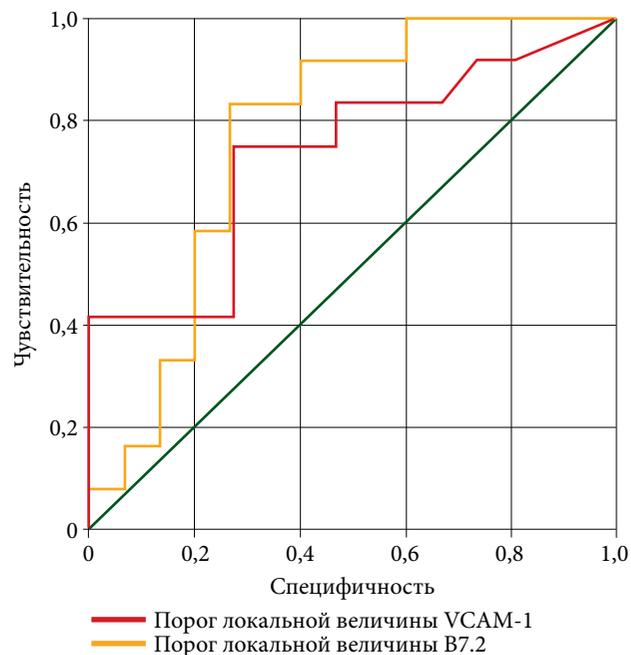


Рис. 1. ROC-анализ диагностических маркеров

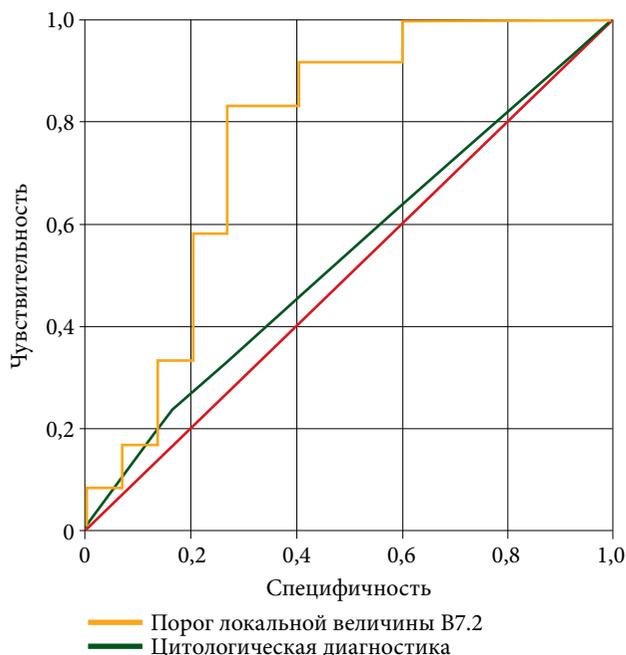


Рис. 2. ROC-анализ диагностической значимости порога локальной величины V7.2

## Обсуждение

В ходе исследования изучали информативность использования локальных величин ВЖК, сосудисто-воспалительных факторов, белков контрольных точек иммунного цикла в качестве диагностических маркеров ЦИН 3-й степени.

Среди насыщенных ВЖК диагностическим потенциалом обладали  $C_{14:0}$ ,  $C_{15:0}$ ,  $C_{16:0}$ ,  $C_{17:0}$ ,  $C_{20:0}$ , детектируемые на локальном уровне. Полученные результаты отражают атипичный метаболизм ВЖК в процессе цервикального канцерогенеза, необходимый для жизнедеятельности диспластической и опухолевой клетки: гиперэкспрессия синтазы ВЖК, синтез ВЖК с нечетным числом атомов углерода, интенсификация реакций элонгации, что является ключевым метаболическим звеном для изменения структуры биологической мембраны, ее поляризации, проницаемости, модификации ряда онкогенных белков, регулирующих малигнизацию эпителия [16].

Среди моноеновых ВЖК диагностическое значение имели  $C_{15:1}$ ,  $C_{17:1}$ . Интересно, что повышение доли ВЖК с нечетным числом атомов углерода является одной из биохимических особенностей гиперпролиферативных и опухолевых тканей [11].

## Литература

1. Ашрафян Л.А., Киселев В.И., Кузнецов И.Н. и др. Рак шейки матки: проблемы профилактики и скрининга в Российской Федерации. Доктор.Ру. 2019; 11 (166): 50–54.
2. Новик В.И. Уточняющая цитологическая диагностика цервикальной интраэпителиальной неоплазии шейки матки с использованием анализа микроизображений. Опухоли женской репродуктивной системы. 2019; 15 (3): 24–31.
3. Okunade K.S. Human papillomavirus and cervical cancer. J. Obstet. Gynaecol. 2020; 40 (5): 602–608.
4. Nie H., Bu F., Xu J., et al. 29 immune-related genes pairs signature predict the prognosis of cervical cancer patients. Sci. Rep. 2020; 10 (1): 14152.

Среди полиеновых аналогов наилучшим диагностическим значением для выявления ЦИН 3-й степени обладала низкая пороговая величина  $C_{18:3\omega6}$ . Патофизиологически это отражает изменение активности  $\Delta 6$ -десатуразы, что было установлено нами ранее [11].

Диагностический потенциал сосудисто-воспалительных факторов для выявления ЦИН 3-й степени установлен только для локальной величины VCAM-1, что указывает на участие VCAM-1 в механизмах воспаления, канцерогенеза через опосредование неоангиогенеза и метастазирования [17]. Среди белков контрольных точек иммунного цикла диагностическим потенциалом для выявления ЦИН 3-й степени обладали локальные величины V7.2, PD-L1, sCD27, PD-L2. При этом наилучшим диагностическим маркером было локальное значение  $V7.2 \geq 15$  пг/мл. Зарегистрированные особенности подтверждают изменения активности противоопухолевого иммунного цикла, блокирование противоопухолевого иммунного ответа, что способствует выживанию атипичных клеток и формированию рака [13, 18, 19]. На основании ROC-анализа установлено, что наиболее информативным диагностическим маркером для выявления ЦИН 3-й степени служит локальная величина V7.2 ( $Se = 0,83$ ;  $Sp = 0,73$ ;  $Ac = 0,78$ ;  $AUC = 0,77$ ).

## Заключение

Проведенный анализ молекулярных параметров выявил статистические изменения по величинам ВЖК, локальным значениям VCAM-1 и белков контрольных точек иммунного цикла V7.2, PD-L1, sCD27, PD-L2 у женщин с ЦИН 3-й степени.

В качестве диагностического молекулярного маркера ЦИН 3-й степени можно использовать определение пороговой локальной величины V7.2, значение которой  $\geq 15$  пг/мл ( $Se = 0,83$ ;  $Sp = 0,73$ ;  $Ac = 0,78$ ;  $AUC = 0,77$ ) в 83,3% случаев указывает на наличие ЦИН 3-й степени. ☺

## Информация о конфликте интересов.

Конфликт интересов отсутствует.

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом Читинской государственной медицинской академии (протокол № 44 заседания от 9 ноября 2012 г.). Информированное согласие пациента на участие в исследовании получено.

## Финансирование.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых МК-6143.2018.7 (соглашение № 075-02-2018-547).



5. Каландарова А.Н. Современное представление о цервикальной интраэпителиальной неоплазии. Новый день в медицине. 2019; 2 (26): 178–182.
6. Зароченцева Н.В., Джиджихия Л.К., Набиева В.Н. Рецидивы цервикальных интраэпителиальных неоплазий после применения эксцизионных методов лечения. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2020; 19 (2): 68–77.
7. Bekos Ch., Schwameis R., Heinze G., et al. Influence of age on histologic outcome of cervical intraepithelial neoplasia during observational management: results from large cohort, systematic review, meta-analysis. Sci. Rep. 2018; 8 (1): 6383.
8. Бестаева Н.В., Трофимов Д.Ю., Сухих Г.Т. Прогнозирование риска развития и прогрессирования цервикальных интраэпителиальных неоплазий, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией. Акушерство и гинекология. 2016; 2: 92–98.
9. Ершов В.А. Маркеры прогноза развития цервикальной интраэпителиальной неоплазии, ассоциированной с вирусом папилломы человека высокого канцерогенного риска. Новости клинической цитологии России. 2020; 24 (1): 10–16.
10. Liu M., Yan X., Zhang M., et al. Influence of human papillomavirus infection on the natural history of cervical intraepithelial neoplasia 1: a meta-analysis. Biomed. Res. Int. 2017; 8971059.
11. Koliopoulos G., Nyaga V., Santesso N., et al. Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population. Cochrane Database Syst. Rev. 2017; 8 (8): CD008587.
12. Каюкова Е.В., Белокриницкая Т.Е., Терешков П.П. Влияние пропионата на спектр высших жирных кислот в клетках шейки матки при дис- и неопластической трансформации. Успехи молекулярной онкологии. 2018; 5 (2): 31–41.
13. Ашрафян Л.А., Белокриницкая Т.Е., Каюкова Е.В. и др. Локальный уровень белков контрольных точек иммунного цикла у больных раком шейки матки. Забайкальский медицинский вестник (электронное научное издание). 2021; 4: 11–20.
14. International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals: writing and editing for biomedical publication. 2011 // www.icmje.org.
15. Lang T.A., Altman D.G. Statistical analyses and methods in the published literature: The SAMPL guidelines. Medical Writing. 2016; 25 (3): 31–36.
16. Bergers G., Fendt S. The metabolism of cancer cells during metastasis. Nat. Rev. Cancer. 2021; 21 (3): 162–180.
17. Kong D., Kim Y., Kim M., et al. Emerging roles of Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (VCAM-1) in immunological disorders and cancer. Int. J. Mol. Sci. 2018; 19 (4): 1057.
18. Четверяков А.В., Цепелев В.Л. Роль мембранного белка Т-лимфоцитов CTLA-4 в регуляции иммунитета и иммунотерапии опухолей. Забайкальский медицинский вестник (электронное научное издание). 2021; 4: 11–20.
19. Miko E., Meggyes M., Doba K., et al. Immune checkpoint molecules in reproductive immunology. Front. Immunol. 2019; 10: 846.

### The Molecular Indicators of Cervical Cells As Diagnostic Markers of Cervical Intraepithelial Neoplasia III

Ye.V. Kayukova, PhD, T.Ye. Belokrinitskaya, PhD, Prof., V.A. Mudrov, PhD

Chita State Medical Academy

Contact person: Yelena V. Kayukova, elena\_pochta22@mail.ru

*Cervical intraepithelial neoplasia (CIN) grade III is a precancerous disease of the cervix. The study new diagnostic markers of CIN III is relevant for timely treatment, prevention of the development of cervical cancer and its consequences.*

**Material and methods.** A prospective analysis was performed to identify molecular diagnostic criteria for CIN III among local levels of the spectrum of higher fatty acids (FA), vascular-inflammatory factors (MG, MMP-2, CAL, LCN2, OPN, VCAM-1, SAA, MP, IGFBP-4, ICAM-1, CC, MMP-9), immune cycle checkpoint proteins (sCD25, 4-1BB, B7.2, TGF- $\beta$ 1, CTLA-4, PD-L1, PD-1, Tim-3, LAG-3, Galectin-9, sCD27, PD-L2) in patients with CIN III. Research methods – gas-liquid chromatography, flow cytometry.

**Results.** Among FA, the best diagnostic marker are: initial local level  $C_{15:1} \geq 1.0\%$  cell (Se = 1.0; Sp = 1.0; Ac = 1.0; AUC = 1.0),  $C_{17:1} \leq 2.2\%$  cell (Se = 1.0; Sp = 1.0; Ac = 1.0; AUC = 1.0),  $C_{18:3\omega 6} \leq 2.5\%$  cell (Se = 1.0; Sp = 1.0; Ac = 1.0; AUC = 1.0), among vascular-inflammatory factors – local value of VCAM-1  $\geq 0.3$  ng/ml (Se = 0.75; Sp = 0.73; Ac = 0.7; AUC = 0.74), among immune cycle checkpoint proteins – local B7.2 value  $\geq 15$  pg/ml (Se = 0.83; Sp = 0.73; Ac = 0.78; AUC = 0.77).

**Conclusions.** By conducting ROC analysis, it was found that the best diagnostic marker for detecting CIN III is the determination of the local B7.2 (Se = 0.83; Sp = 0.73; Ac = 0.78; AUC = 0.77).

**Key words:** cervical intraepithelial neoplasia of the 3<sup>rd</sup> degree, molecular diagnostics, higher fatty acids, vascular-inflammatory factors, proteins of immune cycle control points



<sup>1</sup> Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

<sup>2</sup> Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского

<sup>3</sup> Федеральный Сибирский научно-клинический центр

# Поддерживающая терапия дурвалумабом при немелкоклеточном раке легкого после химиолучевой терапии

Р.А. Зуков, д.м.н., проф.<sup>1, 2, 3</sup>, И.П. Сафонцев, к.м.н.<sup>1, 2</sup>, Ю.В. Козина<sup>1</sup>

Адрес для переписки: Руслан Александрович Зуков, zukov\_rus@mail.ru

Для цитирования: Зуков Р.А., Сафонцев И.П., Козина Ю.В. Поддерживающая терапия дурвалумабом при немелкоклеточном раке легкого после химиолучевой терапии. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (21): 20–26.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-21-20-26

*Рак легкого занимает лидирующее место в структуре онкологической заболеваемости и смертности как в России, так и в мире. Подходы к лечению немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) обновляются достаточно часто. Это связано с появлением доказательств эффективности новых схем как уже зарегистрированных лекарственных препаратов, так и новых молекул, полученных в результате клинических исследований. Тем не менее для пациентов со стадиями НМРЛ IIIВ и IIIС (местно-распространенный неоперабельный рак) основным эффективным методом лечения считается химиолучевая терапия (ХЛТ), которая может быть одновременной или последовательной в зависимости от статуса пациента. Опубликованные в 2017 г. результаты исследования PACIFIC продемонстрировали высокую клиническую эффективность иммунотерапевтического агента (анти-PD-L1-ингибитора дурвалумаба) в качестве консолидирующей терапии после стандартной радикальной ХЛТ и позволили внедрить данный подход как новый стандарт лечения в реальную практику. В статье представлены научные данные о сочетании лучевой и иммунотерапии в лечении пациентов с НМРЛ, а также опыт Красноярского клинического онкологического диспансера им. А.И. Крыжановского по применению у них препарата дурвалумаб.*

**Ключевые слова:** неоперабельный НМРЛ, ХЛТ, дурвалумаб

## Введение

Рак легкого занимает лидирующее место в структуре онкологической заболеваемости и смертности как в России, так и в мире. Согласно прогнозам, данное заболевание останется одной из ведущих проблем онкологии, продолжая удерживать первое место в структуре смертности среди злокачественных новообразований, существенно опережая темпы роста других нозологий. При этом примерно у 70% пациентов заболевание диагностируется на стадии местно-распространенного и метастатического процесса. Половина пациентов умирает в первый год после постановки диагноза, а пятилетняя выживаемость напрямую зависит от стадии заболевания. Так, при стадии IA она более 80%, при стадии IV около 6% [1].

В современной онкологии подходы к лечению немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) изменяются достаточно часто. Это связано с появлением доказательств эффективности новых схем как уже зарегистрированных лекарственных препаратов, так и новых молекул, полученных в результате клинических исследований. Тем не менее для пациентов со стадиями НМРЛ IIIВ и IIIС (местно-распространенный неоперабельный рак) основным

эффективным методом лечения считается химиолучевая терапия (ХЛТ), которая может быть одновременной или последовательной в зависимости от статуса пациента [2].

## Биологические основы радиотерапевтического лечения

Биологический эффект облучения выражается в цитотоксическом воздействии, реализуемом за счет повреждения клеточной ДНК. В результате проявляется системный иммуномодулирующий эффект облучения, который может приводить к разнонаправленным изменениям. Так, известны факты усиления в результате радиотерапевтического воздействия противоопухолевого Т-клеточного иммунитета, а также снижения иммуногенности опухоли, иммуноопосредованного метастазирования и активности эффекторных иммунных клеток в опухоли и ее микроокружении [3–6].

Необходимо также отметить, что ионизирующее излучение может вызывать и иммуносупрессию, которая препятствует развитию системного противоопухолевого иммунитета. Среди таких эффектов – привлечение в очаг облучения иммуносупрессивных клеток (миелоидных

Таблица 1. Клинические исследования при сочетанном применении иммуноонкологического и радиотерапевтического лечения

Код исследования	Стадия НМРЛ	Фаза	Основная цель	Препарат	Лучевая терапия
NCT02492568	Распространенный рак	II	Частота ответа	Пембролизумаб (анти-PD-1)	SBRT: 3 × 8 Гр за 1–2 недели до иммунотерапии
NCT02444741	IV	I–II	Переносимость	Пембролизумаб (анти-PD-1)	Различные варианты одновременной терапии
NCT02621398	II–IIIВ	I	Переносимость	Пембролизумаб (анти-PD-1)	3D или IMRT ЛТ одновременно с иммунотерапией
NCT02343952	Нерезектабельный рак, III	II	Выживаемость	Пембролизумаб (анти-PD-1)	59,4–66,6 Гр с консолидирующей иммунотерапией
NCT03237377	Резектабельный рак, IIIА	II	Безопасность	Дурвалумаб (анти-PD-L1) или дурвалумаб + тримелимуаб (анти-CTLA-4)	45 Гр с одновременной иммунотерапией
NCT02904954	I, II, IIIА	II	Безрецидивная выживаемость	Дурвалумаб (анти-PD-L1)	SBRT с одновременной иммунотерапией
NCT02434081	Нерезектабельный рак, III	II	Безопасность, безрецидивная выживаемость	Ниволумаб (анти-PD-1)	60 Гр ХЛТ с консолидирующей иммунотерапией
NCT03383302	Ранний рак	Ib/II	Безопасность, безрецидивная выживаемость	Ниволумаб (анти-PD-1)	SBRT с консолидирующей иммунотерапией
NCT02599454	I	I	Переносимость	Атезолизумаб (анти-PD-L1)	SBRT с одновременной иммунотерапией
NCT02525757	Неметастатический нерезектабельный рак	II	Переносимость	Атезолизумаб (анти-PD-L1)	ХЛТ с консолидирующей иммунотерапией
NCT02839265	IV	II	Эффективность	FLT-3-лиганд (CDX-301)	SBRT с одновременной иммунотерапией

супрессорных клеток, воспалительных моноцитов или опухоль-ассоциированных макрофагов), способствующих росту опухоли или изменению опухолевого микроокружения таким образом, что Т-лимфоциты утрачивают свой противоопухолевый потенциал [7].

Кроме того, важно отметить так называемый эффект свидетеля – радиоиндуцированный коммунальный эффект, заключающийся в передаче *in vitro* радиационных сигналов от облученных клеток необлученным. Этот феномен может проявляться и на уровне целого организма, когда поражаются органы и ткани, непосредственно не подвергающиеся ионизирующему облучению. В радиобиологии подобный эффект называется абскопальным. Имеются сообщения о случаях абскопального ответа на радиотерапевтическое лечение у пациентов с НМРЛ [8, 9].

### Комбинации лучевой терапии с иммуноонкологическими препаратами

Сообщения об исследованиях эффективности комбинаций лучевой терапии с иммуноонкологическими препаратами появились в первом десятилетии XXI в. [10]. Впоследствии стало понятно, что с широким внедрением в клиническую практику иммуноонкологических препаратов открываются дополнительные опции для лечения пациентов с неоперабельным НМРЛ в сочетании с лучевой терапией. Подтверждение тому – большое количество клинических исследований на различных стадиях заболевания (табл. 1).

Для оценки эффективности проводимого лечения целесообразно помимо лучевых методов диагностики

использовать лабораторные показатели, поскольку оценка ответа опухоли по критериям RECIST 1.1 не всегда оправданна. Среди причин, затрудняющих процесс оценки по критериям RECIST 1.1, можно указать параканкрозные изменения и развивающиеся постлучевые изменения в легком, маскирующие как регресс опухоли, так и ее потенциальное прогрессирование. Псевдопрогрессирование после стереотаксической радиотерапии рака легкого может наблюдаться до одного года после завершения лечения при проведении позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), и сопровождаться увеличением накопления фтордезоксиглюкозы (ФДГ) [11, 12]. Данное явление связано с рентгенологически определяемым увеличением объема опухоли в результате инфильтрации ее эффекторными Т-лимфоцитами. Чтобы проводить качественную оценку ответа опухоли у пациентов, получающих иммунотерапию, были разработаны модифицированные критерии iRECIST [13].

### Эффект дурвалумаба у пациентов с НМРЛ после лучевого лечения

Одним из самых многообещающих иммуноонкологических препаратов, используемых в лечении пациентов с НМРЛ после лучевой терапии, является дурвалумаб. Эффективность этой опции подтверждена в плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании III фазы PACIFIC. В исследовании сравнивали эффективность дурвалумаба и плацебо у пациентов с нерезектабельным НМРЛ стадии III и отсутствием прогрессирования бо-

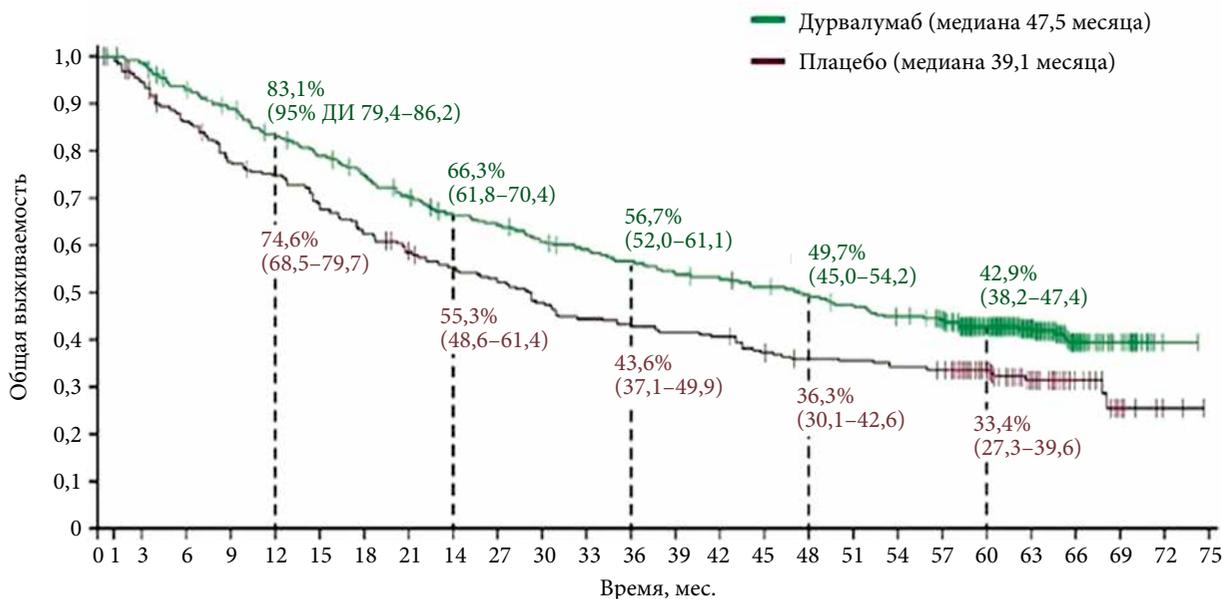


Рис. 1. Общая выживаемость пациентов с НМРЛ в клиническом исследовании PACIFIC [14]

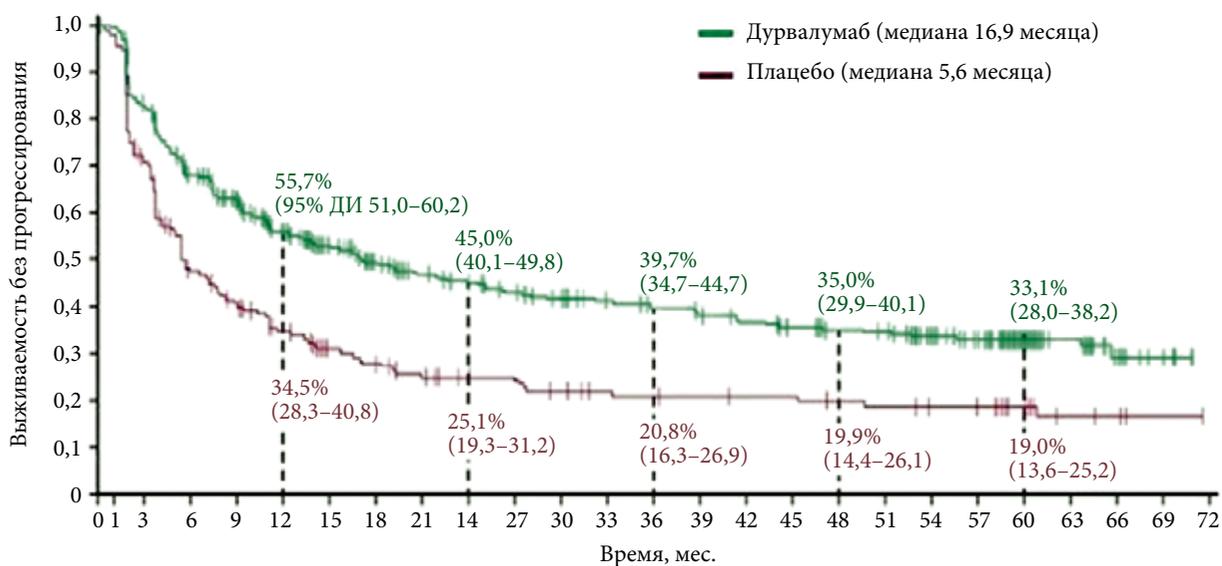


Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования пациентов с НМРЛ в клиническом исследовании PACIFIC [14]

лезни после стандартной ХЛТ, включавшей два цикла платиносодержащего режима. Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 в группы дурвалумаба (в дозе 10 мг на 1 кг массы тела внутривенно) и плацебо (каждые две недели в течение 12 месяцев). Препарат вводили по завершении ХЛТ. Результаты достижения первичных и вторичных конечных точек исследования, полученные в 2017 г., послужили основанием для отнесения дурвалумаба к стандарту консолидирующей терапии по данному показанию. В 2021 г. были опубликованы результаты пятилетнего наблюдения за пациентами в исследовании PACIFIC, которые подтвердили и закрепили полученный ранее результат.

В исследование были включены 713 пациентов с медианой возраста 64 года (70% мужчин). У 46% диагно-

стирован плоскоклеточный рак, у 53% – стадия IIIA, у 50% зафиксирован объективный противоопухолевый эффект на фоне ХЛТ. Экспрессия PD-L1 более чем на 25% опухолевых клеток отмечалась у 22% больных, менее 25% – у 41% и не определялась у 37% пациентов. При медиане наблюдения 61,6 месяца у цензурируемых больных медиана общей выживаемости (ОВ) составила 47,5 месяца в группе дурвалумаба и 29,1 месяца в группе плацебо (рис. 1). Отличия были статистически значимы (HR 0,72). Кроме того, пятилетняя ОВ в группе дурвалумаба была лучше, чем в группе плацебо, – 42,9 и 33,4% соответственно. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 16,9 месяца в группе иммунотерапии и 5,6 месяца в группе плацебо (HR 0,55) (рис. 2). Пятилетняя ВБП в группе дурвалумаба почти

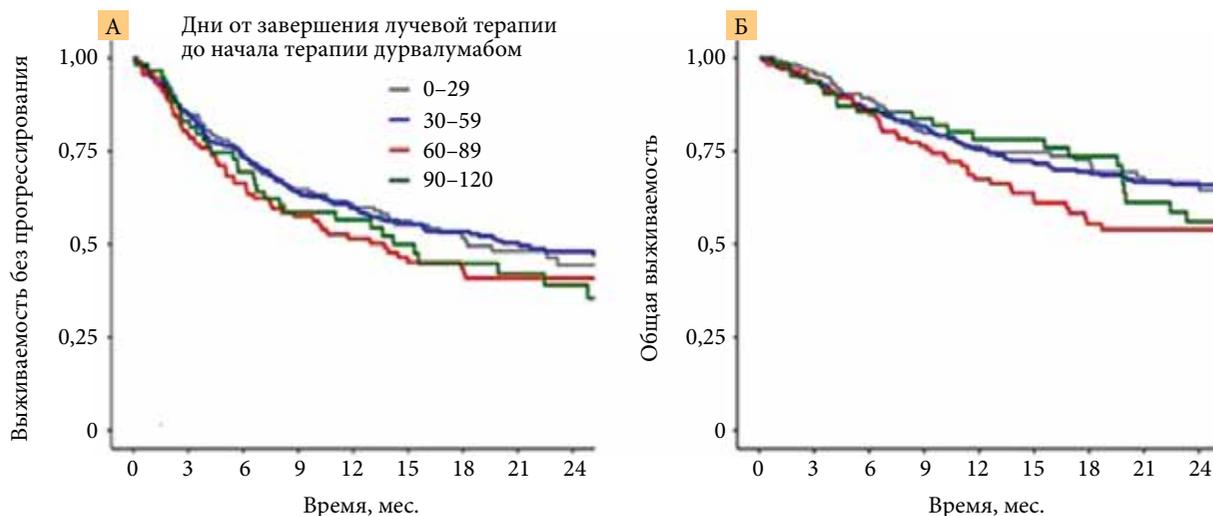


Рис. 3. Выживаемость без прогрессирования (А) и общая выживаемость (Б) пациентов с НМРЛ в ретроспективном исследовании [15]

двое превысила таковую в группе плацебо – 33,1 против 19%. Частота появления новых метастатических очагов оказалась пропорционально ниже при использовании дурвалумаба (24,2%) по сравнению с плацебо (33,3%), а метастазы в головном мозге выявлены у 6,5 и 11,8% больных соответственно [14].

Несмотря на то что дурвалумаб уже признан стандартом лечения пациентов с НМРЛ стадии III после ХЛТ, остается открытым вопрос о том, сколько времени должно пройти от момента завершения лучевой терапии до начала лечения и как это время способно влиять на исходы болезни. Для ответа на этот вопрос было проведено ретроспективное исследование (результаты опубликованы в Red Journal). В него были включены 728 пациентов с НМРЛ стадии III, получавшие радикальную ХЛТ и дурвалумаб в течение 120 дней после завершения лучевой терапии. Время между последним сеансом лучевой терапии и первой инфузией дурвалумаба анализировали в многофакторных регрессионных моделях Кокса для первичных исходов ВБП и ОВ с поправкой на исходные характеристики пациента и заболевания. Для первичного анализа исследователи использовали 120-дневный ориентир, измеряющий ВБП и ОВ через 120 дней после завершения облучения. Были получены данные о медиане времени от завершения радиотерапии до начала лечения дурвалумабом. Она составила 41 день (диапазон 30–58). В регрессионном анализе Кокса время от завершения радиотерапии до начала приема дурвалумаба не показало связи с ВБП (скорректированное отношение рисков (ОР) 1,01 за неделю;  $p = 0,4$ ) или с ОВ (скорректированное ОР 1,02 в неделю;  $p = 0,3$ ). Начало лечения дурвалумабом менее чем через 14 дней после радиотерапии также не было связано с улучшением анализируемых показателей (рис. 3). Причем результаты были надежными при анализе чувствительности с использованием различных аналитических методов [15].

### Нежелательные реакции

Профиль безопасности дурвалумаба в исследовании PACIFIC ( $n = 475$ ) у пациентов с НМРЛ, которые завершили как минимум два цикла одновременной ХЛТ в период от одного до 42 дней до включения в исследование, представлен в табл. 2 [16]. В указанной популяции пациентов наиболее частыми нежелательными реакциями были кашель – 40,2% (против 30,3% в группе плацебо), инфекции верхних дыхательных путей (26,1 и 11,5%) и сыпь (21,7 и 12% соответственно). Наиболее частой нежелательной реакцией 3–4-й степени тяжести (по общим терминологическим критериям нежелательных явлений Национального института онкологии США, версия 4.03) была пневмония: 6,5% у пациентов, получавших дурвалумаб, и 5,6% у пациентов, получавших плацебо. Общая частота нежелательных реакций 3–4-й степени тяжести у пациентов, получавших дурвалумаб, составила 12,8%, плацебо – 9,8% (табл. 2) [16].

Стоит отметить, что применение дурвалумаба чаще ассоциировалось с развитием иммуноопосредованных нежелательных реакций. Эти реакции в большинстве случаев разрешались после назначения соответствующей гормональной или иммуносупрессивной терапии или отмены препарата.

### Опыт использования дурвалумаба

Пациент К. 59 лет обратился в поликлинику КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского» (КККОД) в мае 2021 г.

Из анамнеза известно, что пациент считает себя больным с января 2021 г. С жалобами на малопродуктивный кашель, одышку при физической нагрузке обратился в поликлинику по месту жительства, где при дообследовании диагностировано злокачественное новообразование левого легкого. Для уточнения распространенности опухолевого процесса и решения вопроса о дальнейшей тактике лечения пациента направили в КККОД.

Таблица 2. Некоторые нежелательные реакции у пациентов с НМРЛ, получавших дурвалумаб [16]

Нежелательные реакции и их частота		Частота реакций любой степени тяжести, %	Частота реакций 3–4-й степени тяжести, %
Кашель/продуктивный кашель	Очень часто	40,2	0,6
Инфекции верхних дыхательных путей	Очень часто	26,1	0,4
Сыпь	Очень часто	21,7	0,6
Диарея	Очень часто	18,3	0,6
Пневмония	Очень часто	17,1	6,5
Лихорадка	Очень часто	14,7	0,2
Пневмонит	Очень часто	12,6	1,7
Зуд	Очень часто	12,4	0
Гипотиреоз	Очень часто	11,6	0,2
Боль в животе	Очень часто	10,1	0,4
Гипертиреоз	Часто	8,2	0
Миалгия	Часто	8	0,2
Увеличение активности АСТ или АЛТ	Часто	6,1	1,9
Увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови	Часто	4,6	0,2
Дисфония	Часто	3,8	0
Дентальные инфекции и инфекции мягких тканей полости рта	Часто	3,6	0
Кандидоз полости рта	Часто	3,2	0
Грипп	Часто	2,5	0
Потливость в ночное время	Часто	2,3	0
Дизурия	Часто	2,3	0
Дерматит	Часто	1,5	0
Колит	Часто	1,1	0,2

Примечание. АСТ – аспаратаминотрансфераза. АЛТ – аланинаминотрансфераза.

Выполнена бронхоскопия. Гистологическое заключение: низкодифференцированная аденокарцинома. EGFR – отрицательный, PDL-1-статус не исследовался, ALK – негативный.

Пациент – курильщик, стаж курения 20 лет. На момент обследования не курил в течение года.

Данные КТ органов грудной клетки от 13 июля 2021 г.: на фоне интерстициальных изменений в легких в виде смешанной буллезной эмфиземы отмечаются единичные узелковые уплотнения до 2–3 мм, вероятно поствоспалительного характера. В области корня левого легкого, вдоль прилежащих отделов кривой междолевой плевры (последняя утолщена, уплотнена в прилежащих отделах) – объемное образование неоднородной плотности, с неровными контурами, размерами около 33 × 30 × 33 мм, после контрастирования неравномерно накапливает контрастный препарат, муфтообразно охватывает левую легочную артерию, деформирует ее на данном уровне, неравномерно суживает просвет, с признаками инвазии (без четких границ). Просвет сужен до 2 мм на протяжении до 19–20 мм. Кроме того, образование муфтообразно охватывает, неравномерно суживает и деформирует просвет В6. Образование несколько вдается в область средостения, на отдельных участках прилежит к левой стенке пищевода, без

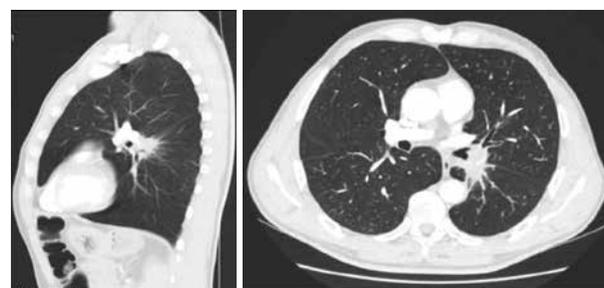


Рис. 4. КТ до начала терапии (13 июля 2021 г.)

убедительных признаков инвазии. Увеличенных внутригрудных лимфоузлов не выявлено (рис. 4).

Отдаленные метастазы в ходе обследования не обнаружены.

На основании полученных данных пациенту установлен диагноз: центральный рак нижней доли левого легкого, стадия IIIb (T3N1M0).

На момент обращения в КККОД сохранялись жалобы на малопродуктивный кашель, одышку при физической нагрузке. Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь III стадии, риск 4. Мочекаменная болезнь.

По данным эхокардиографии, фракция выброса – 65%. Тактика лечения пациента обсуждалась на врачебном консилиуме в КККОД. С учетом результатов обследования, общего состояния пациента было принято решение о проведении ХЛТ по радикальной программе. С 12 июля по 24 августа 2021 г. выполнено два курса полихимиотерапии (ПХТ) в рамках одновременной ХЛТ по схеме: паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> + карбоплатин АУС 5, цикл – 21 день. Переносимость лечения удовлетворительная, нежелательных явлений не зафиксировано.

С 12 июля по 24 августа 2021 г. пациенту проведен курс дистанционной конформной ЛТ на линейном ускорителе электронов TrueBeam с помощью фиксирующего устройства MammaBoard с использованием трехмерного планирования объема облучения (3D-CRT) после КТ-топометрической разметки. При ЛТ опухоли нижней доли левого легкого разовая очаговая доза (РОД) составляла 2,0 Гр, суммарная очаговая доза (СОД) – 60,0 Гр. Одновременно облучали пораженные лимфатические узлы: РОД – 2,0 Гр, СОД – 60,0 Гр. Облучение проводилось ежедневно, пять раз в неделю. Лучевые реакции не выражены. Сразу по завершении ХЛТ проведено контрольное обследование – КТ органов грудной клетки (рис. 5). КТ органов грудной клетки от 23 августа 2021 г.: в корне левого легкого объемное образование с лучистыми контурами, размерами 26 × 18 × 25 мм (ранее 33 × 30 × 33 мм), окутывающее и суживающее просвет нижней долевого ветви левой легочной артерии на протяжении 22 мм, деформирующее просвет В6, инфильтрирующее междолевую плевру. Трахея и бронхи I–III порядка проходимы, не деформированы. Жидкости в плевральной полости нет. Лимфатические узлы не увеличены. Средостение структурно, дополнительных образований в нем не определяется.

Данные КТ органов брюшной полости от 23 августа 2021 г. – без особенностей. Таким образом, после проведения одновременной ХЛТ достигнут частичный ответ.

В сентябре 2021 г. пациенту по решению врачебного консилиума КККОД рекомендовано проведение иммунотерапии препаратом дурвалумаб в дозе 10 мг/кг внутривенно капельно, каждые две недели.

После шести курсов иммунотерапии выполнено контрольное обследование. КТ органов грудной клетки от 24 декабря 2022 г.: в корне левого легкого объемное образование с лучистыми контурами, примерными размерами 26 × 17 × 24 мм (ранее 26 × 18 × 25 мм), окутывающее и суживающее просвет нижней долевого ветви левой легочной артерии на протяжении 22 мм, деформирующее просвет В6, инфильтрирующее междолевую плевру. Жидкости в плевральной полости нет. Лимфатические узлы – без динамики.

С 24 сентября 2021 г. по настоящий момент выполнено 12 введений дурвалумаба. Нежелательных явлений, требующих коррекции или прекращения терапии, не зарегистрировано.

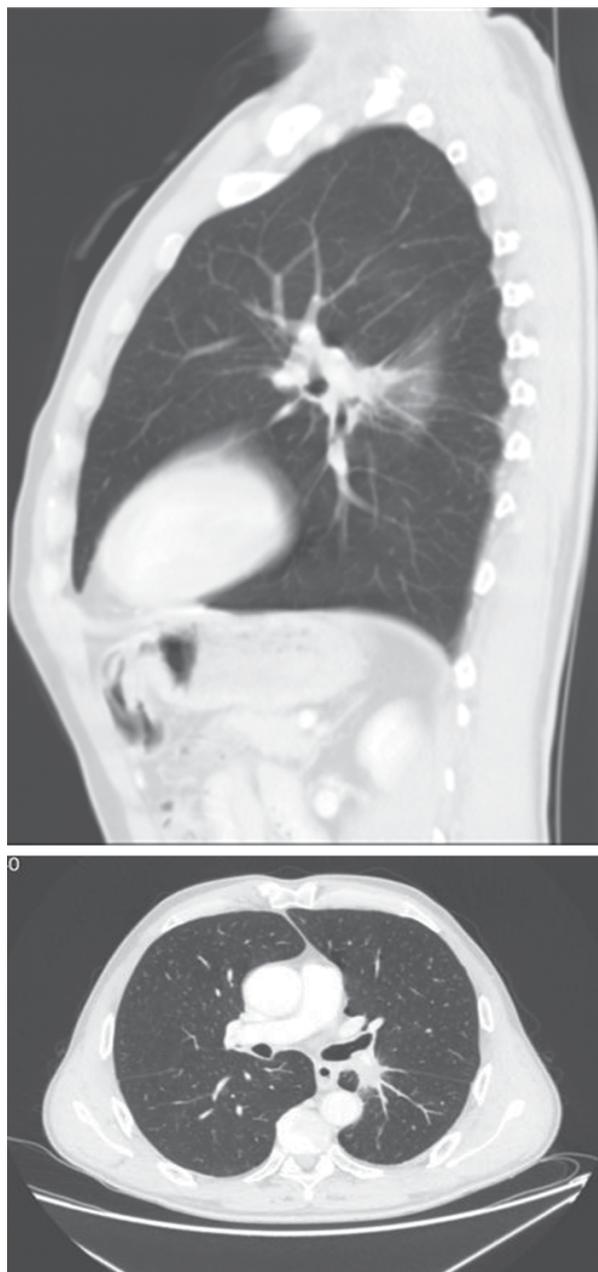


Рис. 5. КТ после проведения ХЛТ (23 августа 2021 г.)

### Заключение

Результаты исследования PACIFIC подтверждают эффективность поддерживающей терапии дурвалумабом после ХЛТ, что выражается в увеличении ОБ и ВБП. Кроме того, сроки начала консолидирующей иммунотерапии в пределах 120 дней по завершении лучевой терапии не влияют на показатели ОБ и ВБП в реальной клинической практике. В настоящее время использование консолидирующей терапии дурвалумабом по окончании ХЛТ по радикальной программе при неоперабельном местно-распространенном НМРЛ считается стандартом лечения, что закреплено в том числе в российских и международных клинических рекомендациях. ☺

## Литература

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2021.
2. Лактионов К.К., Артамонова Е.В., Бредер В.В. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению немелкоклеточного рака легкого. Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO. 2021; 11 (#3s2): 02.
3. Liang H., Deng L., Chmura S., et al. Radiation-induced equilibrium is a balance between tumor cell proliferation and T-cell-mediated killing. *J. Immunol.* 2013; 190 (11): 5874–5881.
4. Lee Y., Auh S., Wang Y., et al. Therapeutic effects of ablative radiation on local tumor require CD8+ T-cells: changing strategies for cancer treatment. *Blood.* 2009; 114 (3): 589–595.
5. Sharabi A.B., Nirschl C.J., Kochel C.M., et al. Stereotactic radiation therapy augments antigen-specific PD-1-mediated antitumor immune responses via cross-presentation of tumor antigen. *Cancer Immunol. Res.* 2014; 3 (4): 345–355.
6. Zeng J., See A., Phallen J., et al. Anti-PD-1 blockade and stereotactic radiation produce long-term survival in mice with intracranial gliomas. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2013; 86 (2): 343–349.
7. Seifert L., Werba G., Tiwari S., et al. Radiation therapy induces macrophages to suppress T-cell responses against pancreatic tumors in mice. *Gastroenterology.* 2016; 150 (7): 1659–1672.e5.
8. Golden E.B., Demaria S., Schiff P.B., et al. An abscopal response to radiation and ipilimumab in a patient with metastatic non-small-cell lung cancer. *Cancer Immunol. Res.* 2013; 1 (6): 365–372.
9. Formenti S., Golden E., Chachoua A., et al. SP-0012: abscopal responses in metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): a phase II study of combined radiotherapy and ipilimumab. *Radiother. Oncol.* 2017; 123: S3–S4.
10. Postow M.A., Callahan M.K., Barker C.A., et al. Immunologic correlates of the abscopal effect in a patient with melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 925–931.
11. Chiou V.L., Burotto M. Pseudoprogression and immune-related response in solid tumors. *J. Clin. Oncol.* 2015; 33 (31): 3541–3543.
12. Hoopes D.J., Tann M., Fletcher J.W., et al. FDG-PET and stereotactic body radiotherapy (SBRT) for stage I non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2007; 56 (2): 229–234.
13. Seymour L., Bogaerts J., Perrone A., et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol.* 2017; 18 (3): e143–e152.
14. Spigel D.R., Faivre-Finn C., Gray J.E., et al. Five-year survival outcomes from the PACIFIC trial: durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2022.
15. Bryant A.K., Sankar K., Strohbehn G.W., et al. Timing of adjuvant durvalumab initiation is not associated with outcomes in stage III non-small cell lung cancer. *Int. J. Rad. Oncol.* 2022.
16. Antonia S.J., Villegas A., Daniel D., et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377 (20): 1919–1929.

### Maintenance Therapy with Durvalumab for Non-Small Cell Lung Cancer After Chemoradiotherapy

R.A. Zukov, PhD, Prof.<sup>1,2,3</sup>, I.P. Safontsev, PhD<sup>1,2</sup>, Yu.V. Kozina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University

<sup>2</sup> A.I. Kryzhanovsky Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary

<sup>3</sup> Federal Siberian Scientific and Clinical Center

Contact person: Ruslan A. Zukov, zukov\_rus@mail.ru

*Lung cancer is on the leading position in the structure of oncological morbidity and mortality both in Russia and across the Globe. Treatment approaches for non-small cell lung cancer (NSCLC) are updated quite frequently. This is due to the release of evidence of the new regimens effectiveness, both already registered drugs and new molecules obtained as a result of clinical trials. However, for patients with locally advanced and unresectable (stages IIIB and IIIC) NSCLC chemoradiation therapy (CRT) remains the main effective treatment. It can be concurrent or sequential, depending on the performance status of the patient. The results of the PACIFIC study published in 2017 demonstrated the high clinical efficacy of using an immunotherapeutic agent (the anti PD-L1 inhibitor durvalumab) as a consolidation therapy after standard definitive CRT and made this approach as a new standard of care in real practice. This article provides an overview of scientific data on the combination of radiation and immunotherapy in the NSCLC treatment and describes the experience of the Krasnoyarsk Clinical Oncological Dispensary named after A.I. Kryzhanovsky of the durvalumab usage in this category of patients.*

**Key words:** inoperable NCSLC, CRT, durvalumab

Единственный одобренный к применению препарат для иммунотерапии нерезектабельного НМРЛ III стадии<sup>1,2</sup>

**ИМФИНЗИ®**  
дурвалумаб  
для в/в введения 50 мг/мл

## МЕНЯЯ ОЖИДАНИЯ ОТ ТЕРАПИИ НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНОГО НМРЛ III СТАДИИ

**Дурвалумаб увеличивает выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость у пациентов после завершения ХЛТ<sup>3</sup>**

### ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:<sup>1</sup>

- 1) Нерезектабельный местнораспространенный немелкоклеточный рак легкого у взрослых пациентов, у которых не выявлено прогрессирование заболевания после химиолучевой терапии на основе препаратов платины
- 2) 1-я линия терапии распространенного мелкоклеточного рака легкого в комбинации с этопозидом и карбоплатином или цисплатином

ХЛТ – химиолучевая терапия, НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого

**Ссылки:** 1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Имфинзи® (дурвалумаб) ЛП-005664-210121 от 21.01.2021. 2. Клинические рекомендации: Рак лёгкого. Профсоюзные ассоциации: Ассоциация онкологов России, Российское общество клинической онкологии. [электронный ресурс]. Дата доступа: 01.02.2021 URL: [http://cr.rusomznzdrav.ru/recomend/30\\_1](http://cr.rusomznzdrav.ru/recomend/30_1). 3. D.R. Spigel, C. Faivre-Finn, J.E. Gray et al. Five-year survival outcomes with durvalumab after chemoradiotherapy in unresectable stage III NSCLC: An update from the PACIFIC trial. Journal of Clinical Oncology 2021; 39:15\_suppl. 8511-8511. [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.15\\_suppl.8511](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.8511).

**Краткая инструкция по медицинскому применению. Торговое наименование:** Имфинзи®. **Регистрационный номер:** ЛП-005664-210121. **Международное непатентованное название:** дурвалумаб. **Фармакотерапевтическая группа:** противоопухолевое средство, антитела моноклональные. **Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий. **Состав:** в 1 мл концентрата содержится: действующее вещество: дурвалумаб 50 мг; вспомогательные вещества: L-гистидин 2 мг, L-гистидина гидрохлорид моногидрат 104 мг, од-третозола дигидрат 104 мг, полисорбат 80 0,2 мг, вода для инъекций приблизительно 900 мг. **Показания к применению:** Нерезектабельный местнораспространенный немелкоклеточный рак легкого у взрослых пациентов, у которых не выявлено прогрессирование заболевания после химиолучевой терапии на основе препаратов платины. Первая линия терапии распространенного мелкоклеточного рака легкого в комбинации с этопозидом и карбоплатином или цисплатином. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к дурвалумабу или вспомогательным веществам, входящим в состав препарата, детский возраст до 18 лет, беременность и период грудного вскармливания, нарушение функции печени средней и тяжелой степени. С осторожностью: тяжелые аутоиммунные заболевания в активной стадии, при которых дальнейшая активация иммунной системы может представлять потенциальную угрозу жизни. **Способ применения и дозы:** Препарат Имфинзи® необходимо вводить в виде внутривенной инфузии продолжительностью не менее 1 часа. **Местнораспространенный НМРЛ:** Рекомендуемая доза препарата Имфинзи® составляет 10 мг/кг один раз в 2 недели или 1500 мг один раз в 4 недели до прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности (пациентам с массой тела не более 30 кг препарат Имфинзи® назначают по расчету 10 мг/кг один раз в 2 недели или 20 мг/кг один раз в 4 недели в качестве монотерапии до достижения массы тела более 30 кг). **Распространенный НМРЛ:** Рекомендуемая доза препарата Имфинзи® составляет 1500 мг в комбинации с химиотерапевтическими препаратами один раз в 3 недели в течение 4 циклов, затем 1500 мг в качестве монотерапии один раз в 4 недели до прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности (пациентам с массой тела не более 30 кг препарат Имфинзи® назначают по расчету 20 мг/кг в комбинации с химиотерапевтическими препаратами один раз в 3 недели в течение 4 циклов, затем 20 мг/кг в качестве монотерапии один раз в 4 недели до достижения массы тела более 30 кг; препарат Имфинзи® следует вводить до введения химиотерапевтических препаратов при их назначении в один и тот же день). Увеличение или уменьшение дозы препарата не рекомендуется. С учетом переносимости и безопасности препарата может потребоваться приостановка терапии или ее отмена. **Приготовление раствора:** препарат Имфинзи® не содержит консервантов, каждый флакон предназначен для однократного применения. Следует соблюдать правила асептики при приготовлении раствора. Перед применением проводят визуальный осмотр лекарственного препарата на предмет наличия механических включений и изменения цвета. Если раствор мутный, его цвет изменен, и отмечаются видимые частицы, флакон утилизируют. Не следует встряхивать флакон. Из флакона (флаконов) извлекают нужный объем препарата Имфинзи® и переносят во флакон для внутривенной инфузии, содержащий 0,9% раствор натрия хлорида для инъекций или 5% раствор глюкозы для инъекций. Перемешивают разведенный раствор посредством осторожного перемешивания. Раствор не встряхивать и не замораживать. Окончательная концентрация разведенного раствора должна составлять 1-15 мг/мл. Из флакона следует извлекать только одну дозу препарата, не следует повторно прокалывать флакон для извлечения еще одной дозы препарата. Частично использованные флаконы препарата Имфинзи® утилизируют. **Хранение раствора для инфузий:** препарат Имфинзи® не содержит консервантов. Раствор для инфузий вводят сразу же после приготовления. Если раствор для инфузий вводят не сразу, и его необходимо хранить, то суммарное время с момента прокола флакона до начала введения не должно превышать 24 часа при хранении в холодильнике при температуре от 2 до 8 °С. 4 часа при хранении при комнатной температуре до 25 °С. Введение: раствор для инфузий вводят внутривенно, продолжительность введения не менее 60 минут через внутривенный катетер со стерильным встроением 0,2 или 0,22 микронным фильтром и низким связываемым белком. Через одну и ту же инфузионную систему нельзя одновременно вводить другие лекарственные препараты. Непользованные лекарственный препарат и расходные материалы следует утилизировать в соответствии с локальными требованиями. **Побочное действие:** Профиль безопасности препарата Имфинзи® в монотерапии был изучен на основании объединенных данных 3006 пациентов с различными типами опухолей, принимавших участие в 9 исследованиях. Наиболее частыми нежелательными реакциями были кашель (21,5%), диарея (16,3%) и сыпь (16,0%). **Нежелательные реакции у пациентов, получающих препарат Имфинзи® в монотерапии:** Определение частоты возникновения нежелательных реакций: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100 < 1/10), нечасто (≥ 1/1000 < 1/100), редко (≥ 1/10000 < 1/1000), очень редко (< 1/10000), неучтенной частоты (частота не может быть определена на основании имеющихся данных). **Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:** очень часто – кашель (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,4%), часто – пневмония (частота нежелательных реакций 3-4 степени – < 0,1%), нечасто – интерстициальная болезнь легких (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,1%). **Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:** часто – увеличение активности АСТ или АЛТ (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 2,3%), нечасто – гепатит (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,4%). **Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:** очень часто – боль в животе (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 1,8%), диарея (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,6%), нечасто – колит (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,3%). **Нарушения со стороны эндокринной системы:** часто – гипотиреоз (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,2%), часто – гипертиреоз (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0), нечасто – тиреодит (частота нежелательных реакций 3-4 степени – < 0,1%), недостаточность надпочечников (частота нежелательных реакций 3-4 степени – < 0,1%), редко – гипопитуитаризм (частота нежелательных реакций 3-4 степени – < 0,1%), сахарный диабет 1 типа (частота нежелательных реакций 3-4 степени – < 0,1%), несахарный диабет (частота нежелательных реакций 3-4 степени – < 0,1%). **Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:** часто – увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,6%), диурез (частота нежелательных реакций 3-4 степени – < 0,1%), дисурия (частота нежелательных реакций 3-4 степени – < 0,1%), нечасто – нефрит (частота нежелательных реакций 3-4 степени – < 0,1%). **Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:** очень часто – сыпь (частота нежелательных реакций 3-4 степени – < 0,1%), часто – потливость в ночное время (частота нежелательных реакций 3-4 степени – < 0,1%), нечасто – дерматит (частота нежелательных реакций 3-4 степени – < 0,1%), редко – пемфигоид (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0). **Нарушения со стороны сердца:** редко – миксидит (частота нежелательных реакций 3-4 степени – < 0,1%). **Общие расстройства и реакции в месте введения:** очень часто – лихорадка (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,3%), часто – периферические отеки (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,3%). **Инфекционные и паразитарные заболевания:** очень часто – инфекции верхних дыхательных путей (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,2%), часто – пневмония (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 3,5%), кандидоз полости рта (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0), детальные инфекции и инфекции мягких тканей полости рта (частота нежелательных реакций 3-4 степени – < 0,1%), грипп (частота нежелательных реакций 3-4 степени – < 0,1%). **Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:** часто – миалгия (частота нежелательных реакций 3-4 степени – < 0,1%), нечасто – миозит (частота нежелательных реакций 3-4 степени – < 0,1%), неучтенной частоты – полимиозит (частота нежелательных реакций 3-4 степени – неучтенной частоты). **Нарушения со стороны нервной системы:** неучтенной частоты – мигрени головные (частота нежелательных реакций 3-4 степени – неучтенной частоты). **Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:** редко – иммунная тромбоцитопения (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,03%), травма, гематомы и осложнения процедур часто – реакции, связанные с введением препарата (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,2%). **Профиль безопасности препарата Имфинзи® в комбинации с химиотерапевтическими препаратами** был оценен у 265 пациентов в исследовании CASPIAN; он соответствует профилю безопасности препарата Имфинзи® при монотерапии и известному профилю безопасности химиотерапевтических препаратов. **Способы указания:** Иммуноопосредованный пневмонит; или интерстициальная болезнь легких, требующий применения системных глюкокортикостероидов и не имеющий альтернативной причины, отмечался у пациентов, получающих препарат Имфинзи®. Необходимо контролировать появление признаков и симптомов пневмонита. При подозрении на пневмонит следует провести рентгенологическое исследование для подтверждения диагноза, а также исключить другие причины, инфекционные и связанные с основным заболеванием. Иммуноопосредованный гепатит, требующий применения системных глюкокортикостероидов и не имеющий альтернативной причины, отмечался у пациентов, получающих препарат Имфинзи®. Следует контролировать показатели функции печени у пациентов до начала терапии и периодически – во время терапии. Иммуноопосредованный колит или диарея, требующие применения системных глюкокортикостероидов и не имеющие альтернативной причины, отмечались у пациентов, получающих препарат Имфинзи®. Необходимо контролировать появление признаков и симптомов колита или диареи. Иммуноопосредованный гипотиреоз, гипертиреоз и тиреодит отмечались у пациентов, получающих препарат Имфинзи®. Следует контролировать показатели функции щитовидной железы у пациентов до начала терапии и периодически – во время терапии. Иммуноопосредованная недостаточность функции надпочечников отмечалась у пациентов, получающих препарат Имфинзи®. Необходимо контролировать появление клинических признаков и симптомов недостаточности функции надпочечников. Иммуноопосредованный сахарный диабет 1 типа отмечался у пациентов, получающих препарат Имфинзи® (см. раздел «Побочное действие»). Необходимо контролировать появление клинических признаков и симптомов сахарного диабета 1 типа. Иммуноопосредованный гипопитуитаризм отмечался у пациентов, получающих препарат Имфинзи®. Необходимо контролировать появление клинических признаков и симптомов гипопитуитаризма. Иммуноопосредованный нефрит, требующий применения системных глюкокортикостероидов и не имеющий альтернативной причины, отмечался у пациентов, получающих препарат Имфинзи®. Следует контролировать показатели функции почек у пациентов до начала терапии и периодически – во время терапии. Иммуноопосредованная сыпь или дерматит (включая пемфигоид), требующие применения системных глюкокортикостероидов и не имеющие альтернативной причины, отмечались у пациентов, получающих препарат Имфинзи®. Необходимо контролировать появление клинических признаков и симптомов сыпи и дерматита. С учетом незначимости действия препарата Имфинзи® могут возникать другие иммуноопосредованные нежелательные реакции. Необходимо контролировать появление клинических признаков и симптомов. Другими иммуноопосредованными нежелательными реакциями являются мигрень, грипп, микозит, полимиозит и иммунная тромбоцитопения. Необходимо контролировать появление клинических признаков и симптомов реакций, связанных с введением препарата. IMF-RU-9785. Дата одобрения 01.02.2021. **Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Перед назначением препарата необходимо ознакомиться с полным текстом инструкции по медицинскому применению.** Дальнейшая информация предоставляется по требованию: ООО «АстраЗенка Фармасьютикалз», Россия, 123100, Москва, 1-й Красногвардейский пр-д, д. 21, стр. 1, эт. 30. Телефон: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98.

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)

IMF-RU-10645. Дата одобрения: 16.06.2021. Дата истечения: 15.06.2023

AstraZeneca



# Ингибиторы иммунных контрольных точек в лечении меланомы без выявленного первичного очага: описание клинического случая

Е.В. Карабина

Адрес для переписки: Елена Владимировна Карабина, kev-251@yandex.ru

Для цитирования: Карабина Е.В. Ингибиторы иммунных контрольных точек в лечении меланомы без выявленного первичного очага: описание клинического случая. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (21): 28–32.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-21-28-32

*Данная статья посвящена обзору информации о применении ингибиторов иммунных контрольных точек в лечении меланомы без выявленного первичного очага и представлению клинического случая, демонстрирующего быстрый и глубокий ответ на пролголимаб у пациента с метастазами меланомы в лимфатические узлы шеи без выявленного первичного очага с отсутствием мутации в гене BRAF V600.*

**Ключевые слова:** меланома без выявленного первичного очага, ингибиторы иммунных контрольных точек, пролголимаб, иммунотерапия

## Введение

Меланома без выявленного первичного очага (меланома без ВПО), или melanoma of unknown primary (MUP), является гетерогенным заболеванием и представлена морфологически подтвержденными метастазами одной или нескольких локализаций: лимфатические узлы, подкожная клетчатка, мягкие ткани, кожа, внутренние органы.

Широкий диапазон частоты встречаемости указанной патологии, обозначенный, по данным ряда авторов, в интервале от 1,2 до 31% [1–8], обусловлен совершенствованием технологий медицинской визуализации [9], связан со сложностями, присущими определению «меланома без ВПО/MUP», с различиями в объемах обследования и в интерпретации критериев исключения Т. Dasgupta [10]. К. Kamposioras и соавт. в 2011 г. опубликовали результаты крупного систематического обзора и продемонстрировали истинную частоту встречаемости меланомы без ВПО, равную 3,2%, указав на то, что только в 16% рецензируемых статей и рефератов использовались оригинальные критерии исключения Т. Dasgupta для постановки диагноза «меланома без ВПО» [9]. В 1963 г. Т. Dasgupta и соавт. предложили четыре диагностических критерия исключения, позволяющие выявить меланому без ВПО [11]:

1) доказательства предыдущей экзентерации или энуклеации орбиты;

- 2) доказательства предшествующего иссечения кожи, электроиссечения, коагуляции или других хирургических манипуляций невусов, веснушек, родимого пятна, паронихий или дефектов кожи;
- 3) признаки метастатической меланомы в дренирующем лимфатическом узле с наличием рубца на коже в проекции бассейна этого лимфатического узла;
- 4) отсутствие неполного медицинского осмотра, в том числе офтальмологического, анального и генитального.

Меланома без ВПО чаще всего выявляется в лимфатических узлах (40–60% всех случаев) и поражает подмышечные, шейные, паховые, околоушные лимфатические узлы в 52,2, 32,7, 28,3 и 2,6% случаев соответственно [9, 12, 13]. У мужчин данное злокачественное новообразование наиболее часто связано с поражением подмышечных и шейных лимфатических узлов, тогда как у женщин – с поражением паховых лимфатических узлов [9].

Согласно восьмому изданию критериев стадирования Американского объединенного комитета по раку (American Joint Committee on Cancer – AJCC), у пациентов с метастазами меланомы в коже, подкожной клетчатке, мягких тканях и/или лимфатических узлах без ВПО диагностируется третья стадия заболевания, у пациентов с отдаленными метастаза-



ми, включая висцеральные метастазы, – четвертая стадия болезни [14].

Ряд исследований продемонстрировал лучшую выживаемость у пациентов с меланомой без ВПО третьей и четвертой стадий по сравнению с пациентами, имеющими меланому третьей и четвертой стадий с известным первичным очагом [1, 15–18]. Данный факт косвенным образом указывает на биологические различия между этими проявлениями болезни [19]. В 2021 г. D. Verver и соавт. сообщили о том, что при проведении сравнительного анализа у пациентов с меланомой без ВПО чаще выявлялось распространенное и метастатическое заболевание, ассоциированное с более низким функциональным статусом, высоким уровнем лактатдегидрогеназы и метастазами в центральной нервной системе [20]. Несмотря на выявленную закономерность, в скорректированном анализе общая выживаемость (ОВ) у больных с меланомой без ВПО была выше (относительный риск (ОР) 0,70 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 0,58–0,85;  $p < 0,001$ ) по сравнению с пациентами, имеющими распространенную и метастатическую меланому с известным первичным очагом [20], тогда как при проведении грубого анализа ОВ была сопоставимой. По мнению исследователей, данный факт указывает на то, что пациенты с меланомой без ВПО и больные меланомой с известным первичным очагом в равной степени получают пользу от терапии новыми препаратами (ингибиторами иммунных контрольных точек (ИИКТ), ингибиторами BRAF/MEK) [20]. Авторы акцентируют внимание на нецелесообразности отказа в назначении инновационной лекарственной терапии пациентам с поздней стадией меланомы без ВПО [20].

### **Ингибиторы иммунных контрольных точек в лечении меланомы без выявленного первичного очага**

Иммуноопосредованный контроль над первичной опухолью у пациентов с меланомой без ВПО [21], ассоциированный с регрессией первичного очага, высокая частота мутаций V600K [22] теоретически могут указывать на высокий ожидаемый ответ от использования ИИКТ.

Результаты эффективности применения данной группы препаратов у пациентов с меланомой без ВПО в рандомизированных клинических исследованиях отдельно не сообщались.

В 2020 г. D. Verver и соавт. опубликовали результаты популяционного обсервационного исследования, посвященного изучению результатов лечения меланомы без ВПО в эпоху иммунотерапии и таргетной терапии в Нидерландах [19]. Исследователи оценили ОВ среди пациентов с третьей и четвертой стадиями меланомы без ВПО, используя общенациональную базу данных в период 2003–2016 гг. Популяция была разделена на группы в зависимости от того, в какой временной период пациенты получали современную противоопухольевую терапию. Для пациентов с третьей стадией меланомы, получавших терапию

в интервале 2003–2010 гг., пятилетняя выживаемость составила 48,5% и 50,2% – для больных, лечившихся с 2011 по 2016 г. ( $p = 0,948$ ). Авторы исследования продемонстрировали статистически достоверное увеличение ОВ с 4 до 11 месяцев в когорте пациентов с четвертой стадией меланомы без ВПО, у которых проводилась терапия ИИКТ и таргетными препаратами ( $p < 0,001$ ). Мультипараметрический анализ факторов, влияющих на ОВ у данной категории больных, показал, что применение иммунотерапии в первой линии ассоциировано с более благоприятным прогнозом по сравнению с таргетной терапией – медиана ОВ при использовании иммунотерапии составила 18 месяцев и 8 месяцев – в случае применения таргетной терапии ( $p < 0,001$ ) [19].

P. Del Fiore и соавт., проводя ретроспективное когортное исследование, проанализировали данные 127 (2,7%) пациентов с меланомой без ВПО, обращавшихся в два медицинских учреждения Северо-Восточной Италии с 1985 по 2018 г. [21]. При медиане наблюдения 32 месяца трехлетняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) составила 54%, а трехлетняя ОВ – 62%. Наихудшие показатели ОВ и ВБП ассоциированы с более старшим возрастом ( $p = 0,0001$  для ОВ,  $p = 0,008$  для ВБП), четвертой стадией ( $p < 0,0001$  для ОВ,  $p = 0,0001$  для ВБП) и высоким индексом коморбидности Чарлсона ( $p < 0,0001$  для ОВ,  $p = 0,01$  для ВБП). Пациенты с наличием метастазов в лимфатических узлах без ВПО имели более продолжительные показатели ВБП ( $p = 0,001$ ) и ОВ ( $p = 0,0008$ ) по сравнению с больными, страдающими (под)кожными формами метастатической меланомы. Медиана размера поражения лимфатических узлов составляла 4 см независимо от стадии по AJCC – третьей или четвертой. Наиболее распространенным вариантом хирургического лечения являлась полная диссекция лимфатических узлов. Показатель ОВ пациентов, перенесших данное вмешательство, ассоциирован с количеством метастатических лимфатических узлов (ОР 1,06 (95% ДИ 1,01–1,11);  $p = 0,01$ ) без существенной корреляции с числом удаленных лимфатических узлов (ОР 1,00 (95% ДИ 0,96–1,03);  $p = 0,79$ ). У больных, получавших иммунотерапию, отмечены более высокие показатели выживаемости в отличие от таковых при использовании химио- и таргетной терапии. Согласно результатам данного исследования, типичный портрет пациента с меланомой без ВПО представлен больными мужского пола со средним возрастом 59 лет и наличием метастазов меланомы в лимфатические узлы без ВПО. Исследователи пришли к выводам о том, что полная диссекция лимфатических узлов и иммунотерапия (интерфероны, ИИКТ) были связаны с лучшими показателями выживаемости [21]. Ретроспективный характер данного одноцентрового исследования с длительным периодом включения и наблюдения, по мнению его авторов, связан с рядом существенных ограничений и искажений полученной информации: узкие границы возможности обобщения результатов и доступа к материалам для оценки мутационного

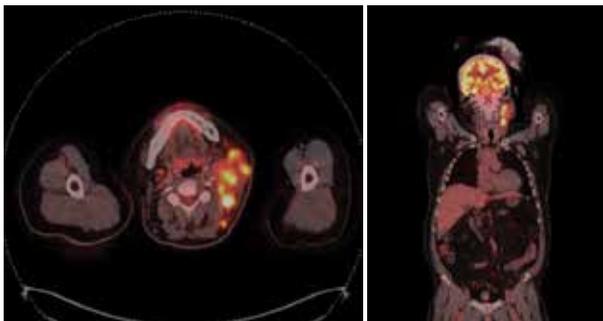


Рис. 1. ПЭТ/КТ на момент скрининга от 16.04.2021

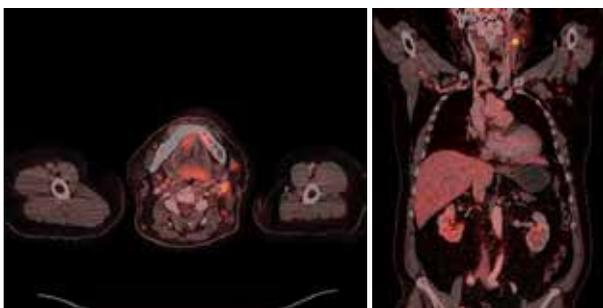


Рис. 2. Частичный ответ по результатам ПЭТ/КТ от 06.10.2021

статуса, гетерогенность лечения, современные лечебно-диагностические возможности, доступные в настоящее время как на этапе адъювантного лечения, так и в условиях терапии метастатических форм заболевания, могут нивелировать различия между меланомой без ВПО и меланомой с известным первичным очагом [21].

Анализ базы данных PubMed продемонстрировал ограниченное количество исследований по изучению использования ИИКТ при метастазах меланомы без ВПО, в том числе при метастазах меланомы в лимфатические узлы без ВПО [19, 23–25]. Результаты поиска сводились в основном к анализу информации, полученной из конкретных клиник, или к описанию отдельных клинических случаев [7, 19–21, 26, 27]. Пациенты с меланомой без ВПО, получающие иммунотерапию ИИКТ, вероятно, демонстрируют лучшие результаты лечения по сравнению с пациентами с меланомой с известным первичным очагом [23]. В 2019 г. T. Gambichler и соавт. опубликовали предварительные результаты эффективности ИИКТ у пациентов с меланомой без ВПО, продемонстрировав достижение контроля над заболеванием после начала иммунотерапии у 77,8% (7 из 9) пациентов против 40,6% (13 из 32) больных, имевших меланому с известным первичным очагом ( $p = 0,052$ ) [24].

#### Описание клинического случая

Пациент 1961 г. р. Дебют заболевания в 60 лет. Основной диагноз: метастазы меланомы в лимфатические узлы шеи слева без ВПО. Мутации в генах BRAF и C-KIT не выявлены.

Сопутствующий диагноз: артериальная гипертензия второй стадии третьей степени четвертого риска, НК – 0, ФК – 2, ожирение первой степени.

В феврале 2021 г. обратил внимание на появление опухолевидного образования в области левой половины шеи. Обследован челюстно-лицевым хирургом по месту жительства. Произведена инцизионная биопсия конгломерата лимфатических узлов шеи слева. Гистологическое исследование от 03.04.2021 – фиброзная строма с пигментом темно-коричневого цвета, микроскопическая группа мономорфных клеток эпителиоидной формы. Проведено иммуногистохимическое исследование: экспрессия S100, Melan A, HMB-45, выявлена экспрессия CK AE1/AE3, CD68 – морфологическая и иммуногистохимическая картина меланомы. Молекулярно-генетическое исследование: мутации в генах BRAF и C-KIT не выявлены. На момент обращения в Тульский областной клинический онкологический диспансер состояние пациента удовлетворительное, ECOG –1, индекс Карновского – 90. Лабораторные анализы без клинически значимых отклонений. *Status localis*: в средней и верхней трети шеи слева с переходом на левую околоушную область пальпируется конгломерат фиксированных лимфатических узлов до 7,5 см в наибольшем измерении. Произведен поиск первичного очага – данных за наличие первичного очага не выявлено. При проведении позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с рентгеновской компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), на момент скрининга от 16.04.2021 выявлен конгломерат верхних передних и задних яремных лимфатических узлов (IIa и IIb уровни) размером 48 × 72 × 66 мм (SUV 16,25) (рис. 1). Произведена оценка резектабельности опухолевого процесса: конгломерат метастатических узлов шеи слева фиксирован к бифуркации общей сонной артерии – опухолевый процесс признан нерезектабельным. Учитывая результаты молекулярно-генетического тестирования, ожидаемую продолжительность жизни пациента – более трех месяцев, наличие нерезектабельного опухолевого процесса, принято решение о назначении ИИКТ пролголимаба в стандартной зарегистрированной дозе. С 25.06.2021 начата иммунотерапия пролголимабом. Через две недели зафиксирован выраженный положительный эффект в виде частичного регресса. 09.07.2021 при пальпации определялся относительно смещаемый конгломерат лимфатических узлов в зоне бифуркации общей сонной артерии слева диаметром 40 мм. 09.07.2021 на ультразвуковом исследовании лимфатических узлов шеи визуализированы множественные увеличенные лимфатические узлы с диффузной резко сниженной эхогенностью, с потерей дифференцировки и изменением формы лимфатических узлов: VI уровень – 7 × 6 мм, III уровень – 15 × 10 мм, V уровень – 13 × 11 мм, IIb уровень – 28 × 10 мм, Ib уровень – 15 × 13 мм, одиночные аналогичного вида Ia уровня лимфоузлы справа до 10 × 6 мм. Через три месяца проведено контрольное обследование по ПЭТ/КТ, по результатам которого зафиксировано существенное уменьшение контрольного очага до 15 мм (в 4,8 раза) и снижение SUV до 13,8 (рис. 2). Терапия пролголима-



### Нетаргетные очаги в динамике по данным ПЭТ/КТ

Локализация	16.04.2021	06.10.2021	30.03.2022
Поднижнечелюстные лимфатические узлы слева	8 мм по короткой оси (SUV 5,11)	15 мм по короткой оси (SUV 13,8)	–
Надключичные слева	8 мм (SUV 6,31)	–	–
Заднего треугольника шеи (Va и Vb)	7 мм (SUV 14,09)	–	–
Средние яремные III	17 мм по короткой оси (SUV 18,43)	15 мм по короткой оси (SUV 13,8)	–
Паротидные	–	15 мм по короткой оси (SUV 13,8)	–
Подбородочные	–	15 мм по короткой оси (SUV 13,8)	–
Нижние яремные	–	15 мм по короткой оси (SUV 13,8)	–
Аксиллярные слева	–	12 мм по короткой оси (SUV 7,6)	–
Лимфатические узлы справа III группа	–	–	19 мм (SUV 12,6)
Подключичные слева	–	–	13 мм (SUV 3,8)

бом продолжена. Цикличность лечения прервана один раз по причине острого бронхита в декабре 2021 г., интервал между введениями препарата составил 33 дня. С 25.06.2021 по 15.07.2022 проведено 25 циклов иммунотерапии препаратом пролголимаб в дозе 1 мг/кг в/в один раз в две недели. Реализация частичного ответа продолжается. При пальпаторном исследовании шеи в июле 2022 г. в проекции бифуркации общей сонной артерии определен плотно-эластичный лимфатический узел до 1,5 см в диаметре. При очередной ПЭТ/КТ 30.03.2022 на шею слева (IIa, IIb) визуализирован лимфатический узел размером 11 мм (SUV 11,0). При оценке динамики по данным ПЭТ/КТ определены нетаргетные очаги (таблица).

Серьезных нежелательных явлений и отклонений лабораторных параметров во время лечения не отмечалось. В течение года лечения зафиксировано несколько эпизодов изменения массы тела с максимальной прибавкой 17 кг. Указанные изменения обусловлены образом жизни и алиментарными при-

чинами. Лабораторных и клинических данных за наличие эндокринопатий не выявлено. Повторно проведен поиск первичного очага. Данных за наличие первичного очага не выявлено.

### Выводы

Данный клинический случай демонстрирует быстрый, глубокий и стойкий частичный ответ на иммунотерапию пролголимабом у пациента с метастазами меланомы в лимфатические узлы шеи без ВПО с отсутствием мутации в гене BRAF V600.

Эффективность применения пролголимаба у пациентов с меланомой без ВПО требует дальнейшего изучения.

Целесообразно создание национальной базы данных больных с меланомой без ВПО, включая их биобразцы, для изучения патогенеза, биологических особенностей опухолевого процесса, разработки оптимального алгоритма диагностики и анализа результатов лечения. 🌟

### Литература

1. Lee C.C., Faries M.B., Wanek L.A., Morton D.L. Improved survival for stage IV melanoma from an unknown primary site. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27 (21): 3489–3495.
2. Sutherland C.M., Chmiel J.S., Bieligg S., et al. Patient characteristics, treatment, and outcome of unknown primary melanoma in the United States for the years 1981 and 1987. *Am. Surg.* 1996; 62 (5): 400–406.
3. Wang B.Y., Lawson W., Robinson R.A., et al. Malignant melanomas of the parotid: comparison of survival for patients with metastases from known vs unknown primary tumor sites. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1999; 125 (6): 635–639.
4. Tarhini A.A., Lee S.J., Tan A.C., et al. Improved prognosis and evidence of enhanced immunogenicity in tumor and circulation of high-risk melanoma patients with unknown primary. *J. Immunother. Cancer.* 2022; 10 (1): e004310.
5. De Andrade J.P., Wong P., O'Leary M.P., et al. Multidisciplinary care for melanoma of unknown primary: experience in the era of molecular profiling. *Ann. Surg. Oncol.* 2020; 27 (13): 5240–5247.



6. Rassy E., Boussios S., Chebly A., et al. Comparative genomic characterization of melanoma of known and unknown primary. *Clin. Transl. Oncol.* 2021; 23 (11): 2302–2308.
7. Doyle C., O'Sullivan B., Watchorn R.E., Eustace K. Melanoma of unknown primary: a case series. *Ir. J. Med. Sci.* 2022.
8. Scott J.F., Conic R.Z., Thompson C.L., et al. Stage IV melanoma of unknown primary: A population-based study in the United States from 1973 to 2014. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2018; 79 (2): 258–265.e4.
9. Kamposioras K., Pentheroudakis G., Pectasides D., Pavlidis N. Malignant melanoma of unknown primary site. To make the long story short. A systematic review of the literature. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2011; 78 (2): 112–126.
10. Scott J.F., Gerstenblith M.R. Melanoma of Unknown Primary // *Non cutaneous Melanoma* / ed. J.F. Scott, M.R. Gerstenblith. 2018.
11. Dasgupta T., Bowden L., Berg J.W. Malignant melanoma of unknown primary origin. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1963; 117: 341–345.
12. Savoia P., Fava P., Osella-Abate S., et al. Melanoma of unknown primary site: a 33-year experience at the Turin Melanoma Centre. *Melanoma Res.* 2010; 20 (3): 227–232.
13. Eltawansy S.A., Panasiti R., Hasanien S., et al. Metastatic malignant melanoma of the inguinal lymph node with unknown primary lesion. *Case Rep. Med.* 2015; 2015: 879460.
14. Gershenwald J.E., Scolyer R.A., Hess K.R., et al. Melanoma staging: evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J. Clin.* 2017; 67 (6): 472–492.
15. De Waal A.C., Aben K.K., van Rossum M.M., et al. Melanoma of unknown primary origin: a population-based study in the Netherlands. *Eur. J. Cancer.* 2013; 49 (3): 676–683.
16. Bae J.M., Choi Y.Y., Kim D.S., et al. Metastatic melanomas of unknown primary show better prognosis than those of known primary: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2015; 72 (1): 59–70.
17. Prens S.P., van der Ploeg A.P., van Akkooi A.C., et al. Outcome after therapeutic lymph node dissection in patients with unknown primary melanoma site. *Ann. Surg. Oncol.* 2011; 18 (13): 3586–3592.
18. Van der Ploeg A.P., Haydu L.E., Spillane A.J., et al. Melanoma patients with an unknown primary tumor site have a better outcome than those with a known primary following therapeutic lymph node dissection for macroscopic (clinically palpable) nodal disease. *Ann. Surg. Oncol.* 2014; 21 (9): 3108–3116.
19. Verver D., van der Veldt A., van Akkooi A., et al. Treatment of melanoma of unknown primary in the era of immunotherapy and targeted therapy: a Dutch population-based study. *Int. J. Cancer.* 2020; 146 (1): 26–34.
20. Verver D., Grünhagen D.J., van Akkooi A.C.J., et al. Clinical outcome of patients with metastatic melanoma of unknown primary in the era of novel therapy. *Cancer Immunol. Immunother.* 2021; 70 (11): 3123–3135.
21. Del Fiore P., Rastrelli M., Dall'Olmo L., et al. Melanoma of unknown primary: evaluation of the characteristics, treatment strategies, prognostic factors in a monocentric retrospective study. *Front. Oncol.* 2021; 11: 627527.
22. Beasley G.M. Melanomas of unknown primary may have a distinct molecular classification to explain differences in patient outcomes. *Ann. Surg. Oncol.* 2020; 27 (13): 4870–4871.
23. Boussios S., Rassy E., Samartzis E., et al. Melanoma of unknown primary: new perspectives for an old story. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2021; 158: 103208.
24. Gambichler T., Chatzipantazi M., Schröter U., et al. Patients with melanoma of unknown primary show better outcome under immune checkpoint inhibitor therapy than patients with known primary: preliminary results. *Oncoimmunology.* 2019; 8 (12): e1677139.
25. Utter K., Goldman C., Weiss S.A., et al. Treatment outcomes for metastatic melanoma of unknown primary in the new era: a single-institution study and review of the literature. *Oncology.* 2017; 93 (4): 249–258.
26. Mei J., Wang H., Fan H., et al. Case report: successful immunotherapy improved the prognosis of the unfavorable subset of cancer of unknown primary. *Front. Immunol.* 2022; 13: 900119.
27. Rieth J.M., Bowen R.C., Milhem M.M., et al. Presumed melanoma of unknown primary origin metastatic to the choroid mimics primary uveal melanoma. *Case Rep. Ophthalmol.* 2021; 12 (3): 987–993.

## Immune Checkpoint Inhibitors in the Treatment of Melanoma of Unknown Primary: Description of the Clinical Case

E.V. Karabina

*Tula Regional Clinical Oncological Dispensary*

Contact person: Elena V. Karabina, kev-251@yandex.ru

*This article is devoted to the review of information on the use of immune checkpoint inhibitors in the treatment of melanoma of unknown primary and the presentation of a clinical case demonstrating a rapid and deep response to prolgolimab in a patient with melanoma unknown primary with metastases in the neck lymph nodes and without mutation in the BRAF V600 gene.*

**Key words:** melanoma of unknown primary, immune checkpoint inhibitors, prolgolimab, immunotherapy



ИНТЕРНЕТ-МАГАЗИН НОВИНОК  
МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

**MBOOKSHOP**

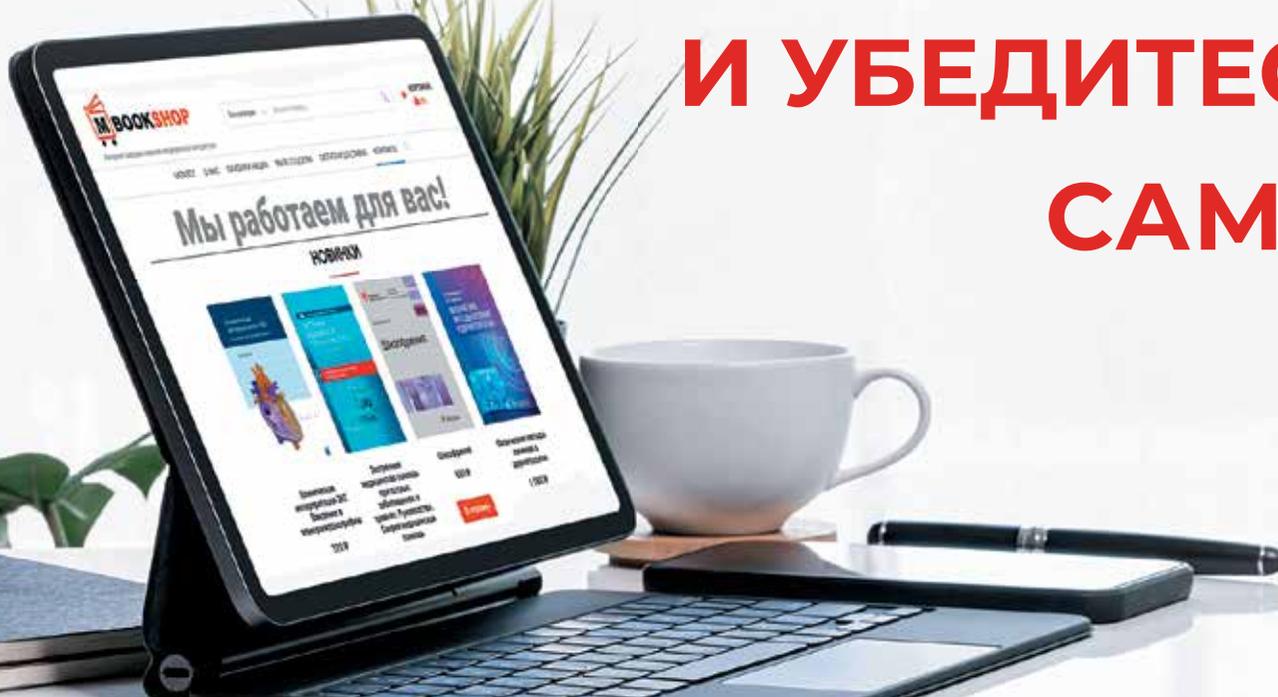
**WWW.MBOOKSHOP.RU**



Нужна медицинская книга?  
Закажите:

- на сайте [www.mbookshop.ru](http://www.mbookshop.ru)
- по телефону 8 (967) 026-11-09
- по эл. почте [zakaz@medcongress.ru](mailto:zakaz@medcongress.ru)

**У НАС ДЕШЕВЛЕ!  
СРАВНИТЕ ЦЕНЫ  
И УБЕДИТЕСЬ  
САМИ!**





# Энзалутамид в лечении распространённого рака предстательной железы

В рамках Мультидисциплинарной практической школы Российского общества онкоурологов (РООУ) состоялся симпозиум, на котором обсуждались особенности лечения распространённого рака предстательной железы. С докладом выступил профессор, д.м.н., член-корреспондент РАН, президент РООУ, заместитель директора по научной и инновационной работе аппарата управления, заведующий урологическим отделением НИИ клинической онкологии ФБГУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России Всеволод Борисович МАТВЕЕВ. Он рассказал о современных подходах к терапии распространённого рака предстательной железы и месте антиандрогенов второго поколения в схеме лечения пациентов с таким заболеванием.

В настоящее время в распоряжении специалистов появились высокоэффективные антиандрогены нового поколения, такие как энзалутамид, апалутамид и даролутамид, которые изменили судьбу пациентов. Несмотря на все попытки специалистов проводить скрининг и раннюю диагностику, процент пациентов с метастатическим раком в Российской Федерации остается высоким. В 2019 г. в РФ было выявлено 44 706 новых случаев рака предстательной железы (РПЖ), в том числе 59,7% пациентов с локализованным, 20,7% пациентов с местно-распространённым и 18,7% (около 8300 пациентов) с метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы (мГЧРПЖ). Многие пациенты с местно-распространённым РПЖ в конечном итоге переходят в категорию метастатического рака, то есть как минимум 30%

всех больных РПЖ – пациенты с метастатическим РПЖ.

На сегодняшний день всех пациентов с мГЧРПЖ принято разделять на пациентов с большим объемом метастатического поражения и пациентов с малым объемом или на пациентов с высоким и низким риском раннего прогрессирования заболевания. Большой объем или высокий риск мГЧРПЖ определяют следующие факторы:

1) большой объем мГЧРПЖ (критерии CHAARTED)<sup>1</sup>:

✓ висцеральные метастазы (плохой прогноз или высокий риск ранней прогрессии);

✓ костные метастазы в количестве четырех и более, если один находится за пределами позвоночника и таза;

2) высокий риск мГЧРПЖ при наличии двух из следующих трех факторов риска (критерии LATITUDE)<sup>2</sup>:

✓ висцеральные метастазы;

✓ три и более костных метастаза любой локализации;

✓ 8 баллов и выше по шкале Глисона.

Подобное разделение позволяет прогнозировать течение заболевания, поскольку прогноз у пациентов с метастатическим РПЖ может быть разным. Как известно, РПЖ может быть первично-метастатическим. И в этом случае медиана выживаемости составляет всего три года при большом объеме метастатического поражения и 4,5 года при малом объеме метастазов. Но у пациентов с метастазами, развившимися после радикального лечения, например через некоторое время после радикальной простатэктомии, при малом объеме метастазов медиана выживаемости составляет восемь лет, то есть почти в три раза больше. У пациентов с появлением метастазов после радикального лечения прогноз будет лучше

<sup>1</sup> Kyriakopoulos C.E., Chen Y.-H., Carducci M.A., et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: long-term survival analysis of the randomized phase III E3805 CHAARTED trial. J. Clin. Oncol. 2018; 36 (11): 1080–1087.

<sup>2</sup> Hoyle A.P., Ali A., James N.D., et al. Abiraterone in "high-" and "low-risk" metastatic hormone-sensitive prostate cancer. Eur. Urol. 2019; 76 (6): 719–728.



## Мультидисциплинарная практическая школа РООУ

по сравнению с первичными пациентами<sup>3</sup>.

Антиандрогены применяются давно, но механизм действия антиандрогенов нового поколения отличается от флутамида и бикалутамида, которые используются уже много лет. Их действие заключалось только в том, что они связывались с андрогенным рецептором на опухолевой клетке и блокировали его. Специалисты пробовали усилить кастрационную терапию с помощью хирургической медикаментозной кастрации аналогами лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (ЛГРГ), добавляя к ним антиандрогены первого поколения. Но кривые выживаемости при этом не отличались от кривых выживаемости пациентов, которые получали просто кастрационную терапию либо комбинацию антиандрогенов первого поколения с кастрационной терапией. Метаанализ 27 исследований не показал достоверных различий в исследованиях. Было получено минимальное различие 3% через пять лет наблюдения. До пяти лет практически никто из пациентов не доживал<sup>4</sup>.

В.Б. Матвеев сообщил, что в рекомендациях Министерства здравоохранения РФ антиандрогены первого поколения занимают очень небольшое место. Пациентам со стадией заболевания М1, получающим агонисты ЛГРГ, для снижения риска возникновения эффекта «вспышки», который может отмечаться в начале применения аналогов ЛГРГ, рекомендуется начальная краткосрочная терапия антиандрогенами. Согласно приказу Минздрава России, средний курс лечения бикалутамидом 50 мг составляет 22 дня, флутамидом 250 мг – 29 дней, далее применять эти препараты бессмысленно. При этом бикалутамид 150 мг вообще не включен в действующий стандарт медицинской помощи при РПЖ и назначаться не должен. Пациентам со стадией заболевания М1 терапия только с применением антиандрогенов (в монорежиме) не рекомендуется. Комбинированная терапия в виде полной блокады андрогенов (максимальная андрогеновая блокада) также не рекомендована.

Механизм действия антиандрогенов второго поколения несколько иной. Эти препараты

блокируют не только андрогеновые рецепторы, но и транслокацию комплекса «андрогеновый рецептор – тестостерон» в ядро опухолевой клетки и блокируют связывание с участками ДНК, ответственными за связь с этим комплексом, тем самым препятствуя пролиферации опухолевой клетки. Огромный прогресс в лечении больных мГЧРПЖ за последние пять лет связан именно с появлением антиандрогенов нового поколения (энзалутамид, апалутамид и даролутамид), которые изучались во многих исследованиях<sup>5-13</sup>.

Сегодня парадигма лечения пациентов с метастатическим гормоночувствительным раком изменилась: специалисты должны применять комбинированное лечение, причем как при раке почки, так и при РПЖ. Стандартом лечения в первой линии терапии мГЧРПЖ является кастрационная терапия либо с антиандрогенами нового поколения, либо с абиратероном, либо с доцетакселом. То есть назначать пациентам только аналоги ЛГРГ или выполнять только хирургическую кастрацию недостаточно. Разница в продолжительности жизни больных в зависимости

<sup>3</sup> Francini E., Gray K.P., Xie W., et al. Time of metastatic disease presentation and volume of disease are prognostic for metastatic hormone sensitive prostate cancer (mHSPC). *Prostate*. 2018; 78 (12): 889–895.

<sup>4</sup> Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet*. 2000; 355 (9214): 1491–1498.

<sup>5</sup> Huggins C., Hodges C.V. Studies on prostatic cancer I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res*. 1941; 1 (4): 293–297.

<sup>6</sup> Sweeney C.J., Chen Y.-H., Carducci M., et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N. Engl. J. Med*. 2015; 373 (8): 737–746.

<sup>7</sup> James N.D., Sydes M.R., Clarke N.W., et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet*. 2016; 387 (10024): 1163–1177.

<sup>8</sup> Fizazi K., Tran N.P., Fein L., et al. Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N. Engl. J. Med*. 2017; 377 (4): 352–360.

<sup>9</sup> James N.D., de Bono J.S., Spears M.R., et al. Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. *N. Engl. J. Med*. 2017; 377 (4): 338–351.

<sup>10</sup> Armstrong A.J., Szmulewitz R.Z., Petrylak D.P. et al. ARCHES: a randomized, phase III study of androgen deprivation therapy with enzalutamide or placebo in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *J. Clin. Oncol*. 2019; 37 (32): 2974–2986.

<sup>11</sup> Chi K.N., Agarwal N., Bjartell A., et al. Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N. Engl. J. Med*. 2019; 381 (1): 13–24.

<sup>12</sup> Davis I.D., Martin A.J., Stockler M.R., et al. Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. *N. Engl. J. Med*. 2019; 381 (2): 121–131.

<sup>13</sup> US National institutes of Health, ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/nct02799602>.



от лекарственных назначений составляет один год, и это очень большое преимущество в продолжительности жизни.

В исследовании третьей фазы ARCHES<sup>14</sup> энзалутамид назначали как пациентам, которые уже получили доцетаксел в качестве комбинации, так и пациентам, которые его не получили. Кроме того, исследователи сравнивали эффективность энзалутамида и плацебо. Критериями выбывания из исследования были прогрессирование заболевания и неприемлемая токсичность или начало новой линии терапии по поводу РПЖ. При анализе результатов учитывали, что часть пациентов, которые получали плацебо, перешли в группу энзалутамида по этическим соображениям при регистрации рентгенологического прогрессирования.

В исследовании ARCHES пациенты были стратифицированы в зависимости от объема метастатического поражения (большой или малый) и наличия/отсутствия предшествующей терапии доцетакселом. Большинство пациентов (63%) имели большой объем метастатического поражения, 37% – малый объем опухоли, 82% участников исследования ранее не получали доцетаксел и 18% ранее получали доцетаксел.

После расщепления исследования 184 пациента (31,9%, то есть практически каждый третий пациент) из группы «андрогендепривационная терапия (АДТ) + плацебо» не имели прогрессирования, дали согласие на кроссовер и перешли в группу энзалутамида. Медиана времени до кроссовера составила 21,5 месяца. Пациенты в группе «АДТ + плацебо», которые прошли кроссовер, исходно имели более благоприятный прогноз:

в этой группе была меньше частота большого метастатического поражения, более высокая частота метастазов только в лимфоузлы и меньше частота первичного мГЧРПЖ, который является фактором неблагоприятного прогноза<sup>14</sup>.

Анализ общей выживаемости (ОВ) показал снижение риска смерти от РПЖ на 34% при применении АДТ и энзалутамида по сравнению с АДТ и плацебо, и это с учетом того, что часть больных перешли из группы плацебо в группу энзалутамида. Результаты показали, что при сроке наблюдения 48 месяцев 71% больных в группе энзалутамида были живы. Медиана периода наблюдения составила 44,6 месяца, медианы ОВ не были достигнуты ни в одной из групп. Таким образом, исследование ARCHES показало, что энзалутамид + АДТ увеличивает ОВ по сравнению с АДТ в большинстве подгрупп пациентов<sup>14</sup>.

Что касается влияния объема метастатического поражения, различий не установлено: снижение риска было одинаковым и составило 34% независимо от объема поражения.

Профессор В.Б. Матвеев обратил внимание специалистов на наличие определенной перекрестной резистентности между антиандрогенами нового поколения и доцетакселом. Не случайно применение доцетаксела несколько снижало эффективность энзалутамида. Тем не менее как у пациентов, получавших доцетаксел, так и у пациентов, которые не получали доцетаксел, наблюдалось преимущество в выживаемости. Единственными подгруппами, где не было выявлено преимуществ, были пациенты с висцеральными метастазами и исходной локализацией только в мягких тканях. То есть это

все две подгруппы пациентов. Однако профессор отметил, что данные могут быть обусловлены недостаточной мощностью исследования из-за малого числа пациентов в подгруппах.

В отношении рентгенологической выживаемости без прогрессирования у пациентов с ГЧРПЖ также наблюдалось снижение риска радиологического прогрессирования на 61% при использовании энзалутамида по сравнению с АДТ + плацебо. При подгрупповом анализе не выявлено различий у пациентов в зависимости от объема опухоли и от того, получали они доцетаксел или не получали. По словам профессора В.Б. Матвеева, пациенты с синхронными метастазами имеют худший прогноз. Исследование показало преимущество у тех, кто получал энзалутамид, по сравнению с пациентами, которые его не получали. И вне зависимости от того, имелись у пациентов метастазы на момент установления первичного диагноза или нет, преимущество также было в группе энзалутамида.

Часть больных получали местное лечение в виде лучевой терапии или радикальной простатэктомии. При этом преимущество энзалутамида отмечалось как в группе больных, которые получили предшествующее местное лечение, так и у пациентов, которые его не получили.

Из исследований американского научно-исследовательского центра SWOG известно, что надир ПСА (простат-специфического антигена) при первой линии системной гормональной терапии является очень важным и достоверным прогностическим признаком, позволяющим прогнозировать медиану выживаемости пациентов. Если удастся достичь уровня надир ПСА < 0,2 нг/мл,

<sup>14</sup> Armstrong A.J., Iguchi T., Azad A.A., et al. LBA25. Final overall survival (OS) analysis from ARCHES: a phase III, randomized, double-blind, placebo (PBO)-controlled study of enzalutamide (ENZA) + androgen deprivation therapy (ADT) in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC). Ann. Oncol. 2021; 32 (suppl. 5): S1283–S1346.



## Мультидисциплинарная практическая школа РООУ

то пациент будет жить долго. Неопределяемый уровень ПСА ( $< 0,2$  нг/мл) был получен у 68% больных, которые получали энзалутамид, и только у 18% пациентов, которые получали плацебо<sup>10</sup>. Профессор напомнил, что критерии SWOG – это достаточно старое исследование 2006 г.<sup>15</sup>, в котором изучали роль надир ПСА (то есть самого низкого значения ПСА) после шести месяцев кастрационной терапии. Если у пациентов уровень ПСА снижался до  $0,2$  нг/мл, то медиана выживаемости составляла 75 месяцев, то есть более пяти лет. При этом у пациентов с ПСА  $> 4$  нг/мл медиана выживаемости составила всего 13 месяцев, то есть один год. Таким образом, если на фоне применения энзалутамида у 68% пациентов достигается неопределяемый уровень ПСА ( $< 0,2$  нг/мл), то можно рассчитывать, что у 68% больных медиана выживаемости превысит пять лет.

Что касается преимуществ времени до симптомного скелетного осложнения в группе «АДТ + энзалутамид» по сравнению с АДТ, при использовании энзалутамида снижение риска симптомного скелетного осложнения составляет 48%. Комбинация «энзалутамид + АДТ» позволяет снизить риск развития кастрационной резистентности (радиографического прогрессирования, ПСА-прогрессирования или костного осложнения на фоне кастрационного уровня тестостерона ( $< 50$  нг/дл)) на 72% по сравнению с монотерапией АДТ с использованием аналогов ЛГРГ<sup>10</sup>.

В.Б. Матвеев также сообщил, что энзалутамид ассоциируется с крайне низкой частотой нежелательных явлений (НЯ). При этом НЯ 3–4-й степени, заставляющие врачей прекра-

На сегодняшний день энзалутамид – первый и единственный зарегистрированный в Российской Федерации лекарственный препарат, увеличивающий выживаемость пациентов при любом виде распространенного РПЖ

тить лечение, возникают редко (7,2% случаев) и проявляются, как правило, в виде головокружения, падений и повышения артериального давления<sup>11</sup>.

Таким образом, клинические преимущества энзалутамида доказаны для обширной популяции пациентов с мГЧРПЖ. По всем конечным точкам эффективности в исследовании ARCHES продемонстрировано, что комбинация «энзалутамид + АДТ» обеспечивает значимые клинические преимущества для пациентов с мГЧРПЖ по сравнению с АДТ в виде монотерапии по следующим показателям<sup>10</sup>:

- время до прогрессирования и смерти;
- время до начала новой противоопухолевой терапии;
- время до развития первого костного осложнения;
- время до развития кастрационной резистентности;
- частота объективного ответа (надир ПСА  $< 0,2$  нг/мл).

Таким образом, на сегодняшний день энзалутамид – первый и единственный зарегистрированный в Российской Федерации лекарственный препарат, увеличивающий выживаемость пациентов при любом виде распространенного РПЖ, начиная от метастатического гормоночувствительного рака, неметастатического кастрационно-рефрактерного и метастатического кастрационно-рефрактерного, независимо от того, получал па-

циент химиотерапию или не получал (то есть как до, так и после химиотерапии)<sup>10, 12</sup>.

Энзалутамид – препарат, доказавший свою эффективность в исследованиях III фазы на всех этапах развития болезни. В.Б. Матвеев подчеркнул, что комбинированная терапия является стандартом лечения больных мГЧРПЖ, и на сегодняшний день специалисты должны проводить только комбинированную терапию (за очень редким исключением): либо доцетаксел (шесть курсов), либо абиратерон в сочетании с преднизолоном, либо апалутамид, либо энзалутамид на этапе гормоночувствительного рака.

По сообщению В.Б. Матвеева, завершается исследование комбинации лучевой терапии, абиратерона и различных антиандрогенов уже в первой линии терапии. Предварительные данные говорят о том, что одновременное назначение лучевой терапии, абиратерона и доцетаксела эффективнее, чем назначение только абиратерона или только доцетаксела. Профессор считает, что в перспективе в первой линии будет назначаться максимально агрессивное и максимально эффективное лекарственное лечение, что позволит увеличить ОВ пациентов, которая сегодня уже возросла с 3,5 до пяти лет благодаря появлению антиандрогенов нового поколения. ☺

<sup>15</sup> 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; 24 (24): 3984–3990.



# Стратегия лечения распространенного рака яичников: что возможно сегодня

*Рак яичников – одна из наиболее злокачественных и агрессивно протекающих опухолей женской репродуктивной системы. Поиск новых препаратов и режимов химиотерапии для увеличения продолжительности жизни больных является стратегическим направлением лечения рака яичников. В рамках конференции Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) «Онкогинекология. Рак шейки матки» состоялся симпозиум, посвященный современным подходам к лечению рака яичников. Ведущие российские эксперты подробно рассказали о применении новых схем лечения распространенного рака яичников с использованием ингибитора поли(АДФ-рибоза) полимеразы олапариба, обсудили результаты исследований эффективности и безопасности препарата, а также основные принципы ведения больных раком яичников.*

## Как персонализировать лечение впервые выявленного распространенного рака яичников

Как отметила Александра Сергеевна ТЮЛЯНДИНА, д.м.н., профессор кафедры онкологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, заведующая отделением химиотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, персонализация первой линии терапии рака яичников – важный этап лечения больных. Необходимое условие для эффективного лечения больных раком яичников – правильный выбор времени начала химиотерапии, режима химиотерапии первой линии и поддерживающей терапии с использованием гуманизованного моноклонального антитела против фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) бевацизумаба и ингибитора поли(АДФ-рибоза) полимеразы (PARP) олапариба. Факторами, влияющими на выбор поддерживающей терапии у пациентов с раком яичников, считаются

наличие мутаций в генах BRCA1/2 и HRD-позитивный статус опухоли. Безусловно, хирургия играет важную роль в лечении рака яичников. Прежде всего при выборе лечения пациенток с распространенным раком яичников необходимо определить последовательность хирургического и медикаментозного лечения пациенток – проведение интервальной или первичной циторедуктивной операции. В случае выбора интервальной циторедукции химиотерапию назначают в предоперационном и послеоперационном периодах. Как правило, такую схему лечения целесообразно использовать при распространенном опухолевом процессе, в случае невыполнимости оптимальной циторедукции на первом этапе лечения. Другая схема терапии рака яичников включает проведение первичной циторедукции с последующим курсом химиотерапии. Накопленные данные свидетельствуют о необходимости выполнения оптимальной циторедукции на первом этапе лечения больных раком

яичников. Первичная циторедукция с последующей химиотерапией первой линии должна быть стандартом лечения больных с поздними стадиями рака яичников.

По данным исследований, непрерывное совершенствование первичной хирургической операции, полная или оптимальная циторедукция на первом этапе лечения больных распространенным раком яичников приводят к увеличению выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости<sup>1</sup>.

Еще с 1990-х гг. препараты паклитаксел, цисплатин или карбоплатин рекомендуются в качестве первой линии лечения больных раком яичников.

Согласно современному алгоритму лечения рака яичников, после первичной полной или оптимальной циторедукции может быть назначена внутривенная химиотерапия, позволяющая существенно увеличить выживаемость пациенток с поздними стадиями рака яичников. При невозможности ее проведения или при выполнении неоптимальной циторедукции назначают стандартную химиотерапию паклитакселом и карбоплатином каждые три недели. Для

<sup>1</sup> Tseng J.H., Cowan R.A., Zhou Q. et al. Continuous improvement in primary Debulking surgery for advanced ovarian cancer: do increased complete gross resection rates independently lead to increased progression-free and overall survival? Gynecol. Oncol. 2018; 151 (1): 24–31.



## Конференция Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) «Онкогинекология. Рак шейки матки»

больных пожилого возраста или с отягощенным соматическим статусом (ECOG 2–3) рекомендовано еженедельное введение паклитаксела и карбоплатина или карбоплатина в монорежиме.

Если выполнение операции на первичном этапе не представляется возможным, лечение начинают с предоперационной химиотерапии, проводят три курса паклитаксела в комбинации с карбоплатином. Далее при выполнении циторедуктивной операции в оптимальном объеме назначают внутрибрюшинную химиотерапию или паклитаксел + карбоплатин каждые три недели. В случае неоптимальной циторедукции в зависимости от соматического статуса пациенткам назначают стандартную химиотерапию (паклитаксел + карбоплатин каждые три недели) или три курса еженедельного введения паклитаксела и карбоплатина. Таким образом, современным стандартом первой линии терапии рака яичников являются препараты платины и паклитаксел.

В настоящее время арсенал препаратов для лечения рака яичников расширился за счет добавления таргетных препаратов, таких как бевацизумаб и олапариб. При этом PARP-ингибитор олапариб показан как для лечения вновь выявленного распространенного рака яичников у пациенток с дефицитом гомологичной рекомбинации (HRD-позитивный статус опухоли), так и для лечения рецидивов заболевания. По данным крупных исследований III фазы ICON7 и GOG-0218, бевацизумаб статистически значимо увеличивает время до прогресси-

вания рака яичников в комбинации с паклитакселом и карбоплатином в первой линии химиотерапии. Согласно результатам исследования ICON7, добавление бевацизумаба во время химиотерапии и затем в качестве поддерживающего лечения в течение 15 месяцев позволяет увеличить медиану продолжительности жизни больных с высоким риском прогрессирования и плохим прогнозом<sup>2</sup>.

Финальный анализ исследования GOG-0218 показал, что существенных различий в выживаемости пациентов, получавших бевацизумаб, по сравнению с одной только химиотерапией не наблюдалось. Однако исследователи отметили, что на фоне использования бевацизумаба продолжительность жизни больных раком яичников IV стадии с высоким риском прогрессирования имела тенденцию к увеличению<sup>3</sup>.

Кроме того, в исследовании GOG-0218 у больных в группе без мутаций генов BRCA1/2 отмечалось увеличение ВВП по сравнению с носителями мутации. Преимущество добавления бевацизумаба не было значительно изменено статусом мутации<sup>4</sup>.

Следующим важным вопросом в лечении больных раком яичников является продолжительность применения бевацизумаба в первой линии химиотерапии – 15 или 30 месяцев. В исследовании BOOST больные получали паклитаксел + карбоплатин и бевацизумаб в течение 12 или 30 месяцев в стандартной дозе 15 мг/кг один раз в три недели. Анализ данных показал отсутствие значимых различий в показателях общей выживаемости и ВВП

в группах 15- и 30-месячной терапии бевацизумабом. Сделан вывод, что назначение бевацизумаба в качестве поддерживающей терапии после первой линии лечения на срок более 15 месяцев не имеет смысла<sup>5</sup>. По словам докладчика, внедрение в онкологическую практику препарата олапариб значительно расширило возможности лечения и способствовало разработке индивидуальных стратегий лечения рака яичников. Проведен ряд клинических исследований эффективности олапариба в лечении рака яичников. Так, на ESMO 2018 г. были представлены результаты исследования SOLO-1, на основании которых был предложен новый стандарт лечения первой линии для женщин с мутациями в генах BRCA 1/2. В исследовании SOLO-1 участвовали больные раком яичников III–IV стадий с серозной high grade и эндометриоидной аденокарциномами и наличием мутации в генах BRCA1/2. После проведения стандартной химиотерапии первой линии (паклитаксел + карбоплатин) пациентки были рандомизированы в группу олапариба (таблетки 300 мг два раза в день в течение двух лет в качестве поддерживающего лечения) и плацебо. Результаты исследования продемонстрировали эффективность олапариба в поддерживающем лечении после первой линии у больных III–IV стадий с мутациями генов BRCA1/2<sup>6</sup>.

По оценке исследователей, олапариб достоверно улучшает результаты лечения больных раком яичников, увеличивает ВВП независимо от исходов и времени операции, ответа опухоли на платиносодержащую

<sup>2</sup> Oza A.M., Cook A.D., Pfisterer J. et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16 (8): 928–936.

<sup>3</sup> Tewari K.S., Burger R.A., Enserro D. et al. Final overall survival of a randomized trial of bevacizumab for primary treatment of ovarian cancer. *J. Clin. Oncol.* 2019; 37 (26): 2317–2328.

<sup>4</sup> Norquist B.M., Brady M.F., Harrell M.I. et al. Mutations in homologous recombination genes and outcomes in ovarian carcinoma patients in GOG 218: an NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. *Clin. Cancer Res.* 2018; 24 (4): 777–783.

<sup>5</sup> Pfisterer J., Kristensen G., Rau J. et al. Optimal treatment duration of bevacizumab combined with carboplatin and paclitaxel in patients with primary epithelial ovarian (EOC), fallopian tube or peritoneal cancer: a multicenter open-label randomized 2-arm phase 3 ENGOT/GCIG trial of the AGO Study Group, GINECO, and NSGO (AGO-OVAR 17/BOOST, GINECO OV118, ENGOT Ov-15, NCT01462890). *J. Clin. Oncol.* 2021; 39 (15): 5501–5501.

<sup>6</sup> Moore K., Colombo N., Scambia G. et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N. Engl. J. Med.* 2018; 379 (26): 2495–2505.



## Конференция Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) «Онкогинекология. Рак шейки матки»

терапию по сравнению с плацебо. Обновленные данные исследования SOLO-1 подтвердили снижение относительного риска прогрессирования и увеличение ВВП в группе олапариба по сравнению с группой плацебо. Для больных, достигших полного эффекта после химиотерапии первой линии, медиана ВВП не была достигнута после пяти лет наблюдения: у 52% пациенток, получавших олапариб, не было прогрессирования в течение этого времени, в группе плацебо прогрессирование отмечалось у 21% больных.

Медиана ВВП в группе олапариба достигла 56 месяцев, в группе плацебо – 13 месяцев. Таким образом, половина больных раком яичников проживают пять лет без признаков прогрессирования. Среди исследований по оценке эффективности лечения распространенного рака яичников в исследовании SOLO-1 получены лучшие показатели безрецидивной выживаемости больных на фоне терапии.

Что касается профиля безопасности олапариба, среди основных видов токсичности зафиксированы тошнота, астения, рвота, анемия, диарея. Наиболее частым проявлением токсичности 3–4-й степени была анемия. Снижение дозы олапариба или временное приостановление терапии позволяло большинству пациенток продолжить лечение в дальнейшем.

Итоги исследования SOLO-1 позволяют сделать выводы о необходимости обязательного определения мутации генов BRCA1/2 на

этапе диагностики рака яичников, а также о доказанном преимуществе использования олапариба в качестве поддерживающей терапии после эффективной первой линии химиотерапии у больных с патогенными мутациями генов BRCA1/2.

По мнению А.С. Тюляндиной, интересные данные получены в исследовании PAOLA-1 с участием пациенток с распространенным раком яичников, получавших поддерживающую терапию препаратом олапариб в комбинации с бевацизумабом<sup>7</sup>. Пациенток рандомизировали на группы: в одной группе использовали олапариб в течение двух лет и бевацизумаб в течение 15 месяцев, в другой – бевацизумаб в течение 15 месяцев и плацебо. В исследовании доказана эффективность по показателю ВВП в группе поддерживающего лечения олапарибом с бевацизумабом по сравнению с монотерапией бевацизумабом. Медиана ВВП в группе комбинации «олапариб + бевацизумаб» составила 22,1 месяца, а в группе монотерапии бевацизумабом – 16,6 месяца. Риск прогрессирования в группе «олапариб + бевацизумаб» снизился на 60%.

В рамках исследования PAOLA-1 установлено, что около 50% пациенток с распространенным раком яичников имели HRD-положительный статус. При этом в группе пациенток с распространенным HRD-положительным раком яичников с BRCA-мутациями, получавших комбинацию «олапариб + бевацизумаб», отме-

чалось увеличение медианы ВВП до 37,2 месяца по сравнению с монотерапией бевацизумабом – 17,7 месяца. Достоверное увеличение медианы ВВП на фоне бевацизумаба и олапариба зарегистрировано у больных с HRD-позитивным статусом без мутаций BRCA – 28,1 месяца по сравнению с 16,6 месяца в группе бевацизумаба. Важно, что в группе HRD-негативных больных не было достоверных преимуществ от добавления олапариба к бевацизумабу.

Завершая выступление, А.С. Тюляндина подчеркнула, что на основании полученных данных по изучению применения ингибитора PARP олапариба можно сформулировать алгоритм персонализированной терапии больных раком яичников. Прежде всего следует помнить, что наибольший эффект от приема олапариба получают пациенты с HRD-позитивным статусом с мутациями в генах BRCA1/2. У больных с выявленными мутациями в генах BRCA1/2 олапариб применяют в качестве поддерживающей терапии в течение двух лет. После первой линии терапии у больных без мутаций генов BRCA1/2 с HRD-позитивным статусом можно назначать поддерживающую терапию аналогично исследованию PAOLA-1 – олапариб с бевацизумабом. Соответственно больным с HRD-негативным статусом показана химиотерапия с наблюдением или стандартная первая линия химиотерапии с последующим назначением бевацизумаба.

### Что нового в лечении рецидивов распространенного рака яичников

**В** начале своего выступления Светлана Викторовна ХОХЛОВА, д.м.н., заведующая онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, подчеркнула, что классический подход к лечению рецидивов рака яичников основан на оценке чувствительности опухоли к производным платины. Платиночувствительным считается рецидив при длительности бесплатинового

интервала (интервала от последнего введения препарата платины) более полугода. Возникновение рецидива в течение шести месяцев после начала химиотерапии на основе препаратов платины определяют как платинорезистентность. Выделение групп платиночувствительных и платинорезистентных пациентов позволяет эффективно планировать терапию рецидива заболевания.

интервала (интервала от последнего введения препарата платины) более полугода. Возникновение рецидива в течение шести месяцев после начала химиотерапии на основе препаратов платины определяют как платинорезистентность. Выделение групп платиночувствительных и платинорезистентных пациентов позволяет эффективно планировать терапию рецидива заболевания.

<sup>7</sup> Ray-Coquard I., Pautier P., Pignata S. et al. Olaparib plus bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer. N. Engl. J. Med. 2019; 381 (25): 2416–2428.



## Конференция Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) «Онкогинекология. Рак шейки матки»

Чувствительность к препаратам платины служит предиктором выживаемости больных раком яичников и достоверно влияет на прогноз заболевания. В большинстве случаев у больных раком яичников развиваются платиночувствительные рецидивы.

Особенности клинического течения и эффективности лечения рака яичников определяют молекулярно-генетические особенности опухолей. Так же, как при первичном лечении, пациентов с платиночувствительными рецидивами разделяют в зависимости от наличия мутаций генов BRCA1/2 и BRCA1/2 дикого типа.

На сегодняшний день опубликованы данные ряда рандомизированных исследований применения олапариба при платиночувствительных рецидивах распространённого рака яичников. В рандомизированное плацебо-контролируемое исследование Study 19 были включены 265 больных с платиночувствительным рецидивом серозного рака яичников высокой степени злокачественности, которые получили два и более курса платиносодержащей химиотерапии. При проведении последнего курса химиотерапии у них отмечался полный или частичный ответ. Наличие мутаций в генах BRCA1/2 не являлось требованием к включению в исследование. Пациентки были рандомизированы на группы олапариба 400 мг два раза в день и плацебо<sup>8</sup>.

Первичной конечной точкой исследования была ВБП по оценке исследователей в общей популяции пациенток, причем показатели ВБП считались с момента начала поддерживающего лечения. Данное исследование достигло своей первичной конечной точки – доказано статистически значимое увеличение ВБП при монотерапии олапарибом по сравнению с плацебо в общей популяции больных. Результаты ис-

следования показали, что олапариб увеличивает ВБП при платиночувствительном рецидиве высокозлокачественного серозного рака яичников. В группе больных, получавших олапариб, на 3,6 месяца увеличилась медиана ВБП по сравнению с группой плацебо. У больных с мутациями в генах BRCA1/2 медиана ВБП оказалась статистически значимо выше в группе олапариба по сравнению с группой плацебо: 11,2 и 4,3 месяца соответственно. Таким образом, в группе олапариба увеличение медианы ВБП по сравнению с группой плацебо составило 6,9 месяца. На фоне применения олапариба наблюдалось уменьшение риска прогрессирования заболевания на 82% по сравнению с плацебо. Полученные данные позволяют сделать вывод, что олапариб помогает отсрочить прогрессирование болезни у пациенток с платиночувствительным рецидивом рака яичников.

В рандомизированном клиническом исследовании SOLO-2 оценивали поддерживающую терапию олапарибом у пациенток с платиночувствительным рецидивом рака яичников. В исследовании принимали участие больные с характеристиками, схожими с таковыми пациенток из Study 19, но со значимой герминальной мутацией в генах BRCA1/2. Больных рандомизировали на группы олапариба 300 мг два раза в день и плацебо. Группы больных были хорошо сбалансированы по гистотипу и количеству предшествующих линий терапии. Более половины пациенток получили две предшествующие линии терапии, но были больные, которые получали три-четыре и даже более пяти линий терапии. Первичной конечной точкой исследования была ВБП по оценке исследователей<sup>9</sup>.

Оказалось, что в группе пациенток с платиночувствительными рецидивами и наличием мутаций

генов BRCA1/2 медиана ВБП была на 13,6 месяца больше, чем в группе плацебо. При этом преимущество по показателю ВБП в группе олапариба по сравнению с плацебо не зависело от ответа на терапию при включении в исследование. Кроме того, терапия олапарибом значимо увеличила время до первой последующей терапии по сравнению с плацебо – на 20,2 месяца. В ходе исследования оценивали время до второй последующей терапии. В группе олапариба время до второй последующей химиотерапии было на 16,9 месяца больше по сравнению с плацебо.

Были проанализированы данные о влиянии олапариба на общую выживаемость. Впервые достигнуто клинически значимое увеличение медианы общей выживаемости на 13 месяцев по сравнению с плацебо при поддерживающей терапии олапарибом у пациенток с платиночувствительным рецидивом рака яичников высокой степени злокачественности. 38% пациенток, которые получали плацебо, и 10% пациенток, получавших олапариб, после прогрессирования получили терапию PARP-ингибиторами.

Медиана длительности терапии в исследовании SOLO-2 составила 19,4 месяца в группе олапариба и 5,6 месяца в группе плацебо. Следует отметить, что 22% пациенток, получавших терапию олапарибом в течение пяти лет и более, не имели признаков развития рецидива заболевания.

Интересно, что у тех, кто завершал химиотерапию с частичным эффектом, в группе олапариба продолжал нарастать эффект лечения. Так, 15% больных в группе олапариба с признаками заболевания при включении в исследование достигли полного ответа в ходе поддерживающей терапии. В группе олапариба частота объективного ответа у пациенток с признаками заболевания на момент включения в исследование составила

<sup>8</sup> Ledermann J., Harter P., Gourley C. et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366 (15): 1382–1392.

<sup>9</sup> Pujade-Lauraine E., Ledermann J.A., Selle F. et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18 (9): 1274–1284.



## Конференция Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) «Онкогинекология. Рак шейки матки»

33,6% по сравнению с 16,4% в группе плацебо. По данным исследования, в группе пациенток, получавших олапариб, снижение риска смерти составило 44% по сравнению с группой плацебо.

Безусловно, важным критерием при оценке эффективности лечения в поддерживающем режиме является профиль безопасности терапии. В исследовании SOLO-2 отмечался весьма незначительный рост числа нежелательных явлений (НЯ) в группе олапариба по сравнению с результатами первичного анализа, несмотря на большую продолжительность лечения. Тошнота, утомляемость и анемия были наиболее частыми НЯ, зарегистрированными у пациенток, получавших олапариб.

Далее С.В. Хохлова остановилась на проблеме лечения пациенток с диким типом мутаций в генах BRCA1/2. Исследования Study 19 и SOLO-2 продемонстрировали, что включение олапариба в схему поддерживающего лечения значительно увеличивает ВБП у пациенток с платиночувствительным рецидивом рака яичников, независимо от статуса мутаций в генах BRCA1/2. Наибольшая клиническая польза наблюдается у больных с мутацией в гене BRCA1. Более того, олапариб показал эффективность у пациенток как с мутациями в генах BRCA1/2 с диким типом гена BRCA, так и без мутаций. Данные исследования Study 19 по длительной выживаемости продемонстрировали, что 11% пациенток с мутациями в генах BRCA1/2 или без них отвечали на терапию олапарибом в течение шести лет и более<sup>10</sup>.

В рамках исследования Study 19 изучили молекулярно-генетические характеристики пациентов, длительно ответивших на олапариб (более двух лет) и не ответивших (менее трех месяцев). Были выделены молекулярные предикторы длительного эффекта олапариба: мутации BRCA1/2 и высокий балл в HRD-тесте (более

42). BRCA-метилирование не ассоциировалось с ответом на олапариб. Были также рассмотрены клинические предикторы ответа на олапариб. Установлено, что чувствительность к олапарибу выше у больных с полным регрессом после последней химиотерапии.

Без сомнения, наличие мутаций в генах BRCA1/2 – предиктор длительного ответа на терапию олапарибом. Наибольшая эффективность олапариба отмечена у больных раком яичников с патогенными мутациями BRCA (герминальными или соматическими). Других клинически применимых лабораторных биомаркеров эффективности/неэффективности олапариба нет. Однако в результате исследований установлены следующие клинические предикторы эффективности олапариба:

- серозный рак яичников высокой степени злокачественности;
- бесплатный интервал после предыдущей платиносодержащей химиотерапии более шести месяцев;
- объективный эффект во время текущей платиносодержащей химиотерапии.

Сегодня продолжают исследовать эффективность и безопасности препарата олапариб. На конгрессе ESMO в 2021 г. были представлены результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования OReO, в котором оценивали повторный курс лечения олапарибом у пациенток с рецидивом немутационного эпителиального рака яичников по окончании поддерживающей терапии ингибиторами PARP и наблюдавшимся ответом на последующую химиотерапию на основе препаратов платины. Пациенток распределили в две когорты. В первую вошли пациентки с подтвержденной мутацией в генах BRCA1/2, получавшие предшествующую терапию ингибиторами PARP в течение более 18 месяцев после первой линии химиотерапии

или более 12 месяцев после второй или последующих линий химиотерапии. В другую когорту включили пациенток без мутаций BRCA, которые получили предшествующую терапию ингибиторами PARP в течение более 12 месяцев после первой линии химиотерапии или более шести месяцев после второй или последующих линий химиотерапии. Все когорты больных рандомизировали на группы олапариба и плацебо. Первичная конечная точка исследования – ВБП по оценке исследователей<sup>11</sup>.

Следует отметить, что свыше 90% пациенток в когорте с мутациями в генах BRCA1/2 ранее получали лечение олапарибом. Результаты исследования продемонстрировали, что значимый положительный эффект в отношении ВБП наблюдался при повторном курсе лечения олапарибом у больных в когорте с мутациями BRCA, получавших массивную предшествующую терапию. Аналогичный эффект в отношении ВБП при лечении олапарибом также отмечался в когорте пациенток без мутаций BRCA. Применение олапариба снижало риск прогрессирования заболевания и смерти на 57%. Кроме того, выявлены преимущества применения олапариба у больных с HRD-положительным и HRD-отрицательным тестом. Таким образом, сопоставимый положительный эффект в отношении показателей ВБП наблюдался в разных подгруппах независимо от мутационного статуса генов BRCA.

Подводя итог, С.В. Хохлова подчеркнула, что при появлении первого платиночувствительного рецидива рака яичников необходимо проводить платиносодержащую химиотерапию независимо от мутационного статуса генов BRCA, с последующей поддерживающей терапией олапарибом. При возникновении последующих рецидивов заболевания возможно повторное назначение химиотерапии с олапарибом в виде поддерживающего лечения.

<sup>10</sup> Gourley C., Friedlander M., Matulonis U.A. Clinically significant long-term maintenance treatment with olaparib in patients (pts) with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer (PSR SOC). J. Clin. Oncol. 2017; 35: 5533.

<sup>11</sup> Pujade-Lauraine. Представлен на ESMO Virtual Congress 2021; 16–21 сентября.



## Конференция Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) «Онкогинекология. Рак шейки матки»

### Какие возможности мы упускаем в реальной клинической практике

**В** продолжение темы Илья Анатольевич ПОКАТАЕВ, д.м.н., руководитель службы химиотерапевтического лечения ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1» Департамента здравоохранения г. Москвы, представил на обсуждение два клинических случая рака яичников с описанием этапов лечения.

*Клинический случай 1.* Пациентка 52 лет. Диагноз: рак яичников, pT3bN0M0. В 2018 г. пациентке были выполнены первичная циторедуктивная операция в объеме экстирпации матки с придатками, резекция большого сальника, биопсия брюшины и подвздошных лимфатических узлов. По результатам гистологии – серозная карцинома high grade, стадия pT3bN0M0. Впоследствии пациентка получила шесть курсов химиотерапии карбоплатином, паклитакселом и бевацизумабом. После проведенной терапии отмечался полный эффект лечения.

Прогрессирование рака яичников случилось через девять месяцев после окончания химиотерапии (июль 2019 г.). Бевацизумаб не использовался в качестве поддерживающей терапии. По поводу рецидива пациентка была прооперирована и получила шесть курсов химиотерапии по той же самой схеме: паклитаксел, карбоплатин. В процессе второй линии химиотерапии у нее была выявлена мутация в гене BRCA1. У пациентки отсутствовали признаки заболевания после окончания химиотерапии. С января 2020 г. больная начала получать поддерживающую терапию олапарибом.

Далее участники симпозиума в ходе оживленной дискуссии обсудили представленную схему лечения большой раком яичников и ответили на ряд вопросов. Особое внимание было уделено особенностям назначения препаратов для второй линии терапии

платиночувствительного рецидива рака яичников. Что является правильным выбором – назначение комбинации платиносодержащего препарата с таксанами повторно во второй линии или платиносодержащего препарата с гемцитабином или антрациклинами? Какой режим применения поддерживающей терапии оптимален?

Цель лечения второй линии терапии при возникновении рецидива – максимально продлить ВВП и улучшить качество жизни больных. Важным условием эффективной терапии является определение мутаций в генах BRCA1/2 на самом раннем этапе. По мнению большинства экспертов, для лечения данной пациентки с платиночувствительным рецидивом рака яичников допустимой опцией является использование во второй линии терапии препаратов платины (цисплатин или карбоплатин) с гемцитабином. Также возможно использование препаратов из группы антрациклинов. Прежде всего при назначении терапии рецидива следует учитывать переносимость лечения и виды токсичности, которые развивались в первой линии химиотерапии.

Далее И.А. Покатаев затронул тему определения места олапариба в первой или второй линии терапии. Он напомнил, что в данном клиническом случае мутацию в гене BRCA1 у пациентки выявили только на этапе рецидива рака яичников. Поэтому назначение олапариба в качестве поддерживающей терапии второй линии при платиночувствительном рецидиве рака яичников вполне обоснованно.

С точки зрения отношения рисков прогрессирования назначение олапариба как первой, так и второй линии терапии демонстрирует очень хорошие результаты, подтвержденные клиническими исследованиями. Однако накопленные данные показывают, что раннее использование ингибито-

ров PARP приносит наибольший клинический эффект в отношении показателей ВВП у больных раком яичников с мутациями BRCA. По данным исследований SOLO-1 и SOLO-2, назначение олапариба после первой линии терапии пациенткам с мутациями BRCA способствует увеличению ВВП до трех лет и более, тогда как во второй линии при рецидивах показатели ВВП составляют 13,6 месяца<sup>6,9</sup>. Более того, для многих пациенток назначение олапариба в первой линии терапии может стать единственной возможностью получить терапию ингибиторами PARP. По данным исследований, около 20% пациенток не подходят для терапии ингибиторами PARP при рецидиве, около 40% не ответят на последующую химиотерапию и не смогут получить ингибиторы PARP во второй линии.

Назначение олапариба определяет благоприятный прогноз течения заболевания у больных раком яичников с мутацией генов BRCA1/2. На сегодняшний день олапариб показан для лечения впервые выявленного распространенного эпителиального рака яичников с мутациями в генах BRCA у взрослых пациенток, ответивших на платиносодержащую химиотерапию первой линии в качестве поддерживающей терапии. Препарат необходимо применять в течение двух лет. Причем даже после отмены олапариба у пациенток с раком яичников наблюдается ВВП в течение пяти лет. Таким образом, своевременное назначение олапариба больным раком яичников позволяет надеяться на длительную ремиссию заболевания.

Использование олапариба в качестве поддерживающей терапии второй линии также доказало свою клиническую эффективность. По данным исследования SOLO-2, 45% пациенток получают поддерживающую терапию олапарибом в течение двух лет и более. При этом 22% пациенток при рецидиве получают терапию олапарибом в течение пяти лет и более<sup>9</sup>.



## Конференция Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) «Онкогинекология. Рак шейки матки»

Итак, можно с уверенностью сделать вывод о том, что назначение олапариба позволяет существенно увеличить продолжительность жизни пациенток с рецидивами BRCA-ассоциированного рака яичников.

*Клинический случай 2.* Пациентка 44 лет. В декабре 2019 г. появились боли внизу живота. Проведена компьютерная томография органов брюшной полости и малого таза: кистозно-солидное образование малого таза, множественные вторичные очаги по большому сальнику, брюшине. В январе 2020 г. больной была выполнена диагностическая лапароскопия. Было выявлено, что матка находится в плотном инфильтрате с левыми придатками, большой сальник подпаян к передней брюшной стенке с солидными очаговыми включениями. Обнаружены отдельные узлы по париетальной брюшине, асцит 200 мл. Гистологическое и иммуногистохимическое заключение: серозный рак яичников high grade, Ki 67–40%. Диагноз: C56 рак левых придатков матки, cT3N1M0, стадия III.

На основании диагностических данных пациентка с 31 января 2020 г. по 26 марта 2021 г. получила три курса предоперационной химиотерапии по схеме: доцетаксел + карбоплатин. Был получен эффект от терапии – частичная регрессия, исчезновение асцита, уменьшение узлов в брюшной полости. В процессе химиотерапии выявлена мутация в гене BRCA1. Больной была выполнена интервальная циторедукция без остаточной опухоли: лапаротомия, парциальная перитонэктомия по правой боковой области, оментэктомия, экстирпация матки с придатками и удаление участка тазовой брюшины. Гистологическое исследование показало наличие серозной карциномы высокой степени злокачественности левого яичника, без признаков регресса опухоли на фоне лечения, опухолевые элементы в просвете сосудов левой маточной трубы и множе-

ственные метастазы по брюшине и большому сальнику.

Пациентка после операции прошла еще три курса химиотерапии первой линии по той же схеме: доцетаксел + карбоплатин. Получены удовлетворительные результаты, признаков заболевания нет. Концентрация СА-125 – 18 ед/мл (норма). Через полтора месяца после окончания химиотерапии пациентке назначена поддерживающая терапия олапарибом в таблетках по 300 мг два раза в сутки. В данном клиническом случае олапариб был выбран в качестве поддерживающей терапии в первой линии. Такие характеристики, как молодой возраст, неотягощенный анамнез пациентки, небольшая масса опухоли с достаточно ограниченным поражением брюшины, являются положительным прогностическим фактором при лечении рака яичников.

В исследованиях последних лет показано, что олапариб увеличивает ВВП независимо от времени проведения операции. У пациенток после первичной циторедукции и интервальной циторедукции применение олапариба в течение двух лет ассоциируется со значительным увеличением выживаемости по сравнению с плацебо. Тем не менее доказаны преимущества в эффективности олапариба у больных раком яичников, прооперированных в объеме первичной циторедукции. Медиана ВВП при использовании олапариба у пациенток после первичной циторедукции может составлять пять лет и более.

И.А. Покатаев предложил модифицировать рассматриваемый клинический случай, дополнив схему терапии первой линии бевацизумабом. Пациентке проводят четыре курса предоперационной химиотерапии по схеме: карбоплатин + паклитаксел + бевацизумаб. На четвертом курсе терапии бевацизумаб отменяют. После выполнения интервальной циторедукции пациентке продолжают еще два курса химиотерапии с карбоплатином,

паклитакселом и бевацизумабом. Но на этом этапе у пациентки обнаружен HRD-положительный статус. Что делать в такой ситуации?

Отвечая на вопрос, участники симпозиума единодушно подчеркнули необходимость проведения тестирования на определение статуса HRD на раннем этапе перед назначением схемы терапии, поскольку половина случаев high grade серозного рака яичников характеризуются HRD-положительным статусом. По мнению экспертов, в данной ситуации можно рассматривать два возможных варианта поддерживающей терапии:

- 1) продолжить терапию бевацизумабом и добавить олапариб. Применение препарата олапариб в комбинации с бевацизумабом одобрено в качестве поддерживающей терапии первой линии у пациенток с распространенным HRD-положительным раком яичников;
- 2) отменить бевацизумаб и назначить в качестве поддерживающей терапии олапариб в течение двух лет.

Как отметил докладчик, последний вариант терапии в данном случае наиболее приемлемый. Установлено, что у пациенток с распространенным HRD-положительным раком яичников с BRCA-мутациями применение олапариба приводит к увеличению медианы ВВП. Применение олапариба в качестве поддерживающей терапии первой линии позволит достичь более длительного контроля заболевания и сохранить качество жизни больной раком яичников.



Ингибиторы PARP являются перспективным классом лекарственных препаратов для лечения рака яичников. Использование в клинической практике новых таргетных препаратов позволяет персонализировать терапию с целью максимального увеличения продолжительности жизни больных распространенным раком яичников. ☺



# МЕРОПРИЯТИЯ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА МЕДИЦИНСКИХ ГЕНЕТИКОВ

# 2022

26–27  
АПРЕЛЯ

IV НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ  
ОНЛАЙН-КОНФЕРЕНЦИЯ РОМГ

## НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

15–16  
СЕНТЯБРЯ  
СТАВРОПОЛЬ

Всероссийская школа с международным участием

## «НОВЫЕ ГОРИЗОНТЫ В ДИАГНОСТИКЕ И ТЕРАПИИ МУКОВИСЦИДОЗА: ГАРАНТИИ И БАРЬЕРЫ»

20–21  
ОКТЯБРЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ РОМГ  
С ОНЛАЙН-ТРАНСЛЯЦИЕЙ

## НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ



РЕГИОНАЛЬНЫЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ  
КОНФЕРЕНЦИИ РОССИЙСКОГО  
ОБЩЕСТВА МЕДИЦИНСКИХ ГЕНЕТИКОВ

## БРОНХОЭКТАЗЫ: МУКОВИСЦИДОЗ И НЕ ТОЛЬКО...

13–14 МАЯ	КАЗАНЬ
23–24 ИЮНЯ	ВОРОНЕЖ
21–22 ИЮЛЯ	БАРНАУЛ
25–26 АВГУСТА	КРАСНОДАР
6–7 ОКТАБРЯ	ВЛАДИВОСТОК
24–25 НОЯБРЯ	УФА
15–16 ДЕКАБРЯ	СМОЛЕНСК

КОНТАКТЫ:  
+ 7 (495) 174-70-01  
genetics@inmo.org.ru



**ФОРТЕКА®**  
пролголимаб

## Возможность победить



Первый\* PD-1-ингибитор класса IgG1 с модифицированным Fc-фрагментом<sup>1</sup>

Позволяет\*\* достичь **ЧОО у 49%,  
24-месячной ВБП 42%  
и 24-месячной ОВ 64%**  
в 1-й линии терапии пациентов  
с метастатической меланомой кожи<sup>2</sup>

Высокие показатели эффективности  
в минимальной дозировке 1 мг/кг  
1 раз в 2 недели<sup>3</sup>

**FORTECA** — **FOR T-Effectors Cells** (англ.) —  
для Т-эффекторных клеток;

**Forte** (лат.) — шанс

ВБП — выживаемость без прогрессирования;  
ОВ — общая выживаемость; ЧОО — частота объективного ответа.

\* зарегистрированный; \*\* при применении в режиме дозирования 1 мг/кг каждые 2 недели

1. S.A. Tsylyandin et al. / Journal of modern oncology. 2017; 19 (3): 5-12.
2. Строяковский Д.Л., «Эффективность препарата пролголимаб – что нам известно?» VI Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи», 25-28 июня 2020.
3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ФОРТЕКА®. Регистрационное удостоверение ЛП-06173 от 16.04.20.

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.  
ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.

RU FOR.00008.10.03.2021

Реклама

**BICCAD**