

ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

ТЕРАПИЯ

№ **13** **ТОМ 18**
2022

ОНКОЛОГИЯ, ГЕМАТОЛОГИЯ
И РАДИОЛОГИЯ №1–2

Место комбинации
алпелисиба
и фулвестранта
в схеме лечения
больных раком
молочной железы

12

Эффективность
двойной
иммунотерапии
в первой линии
при распространенном
немелкоклеточном
раке легкого

24

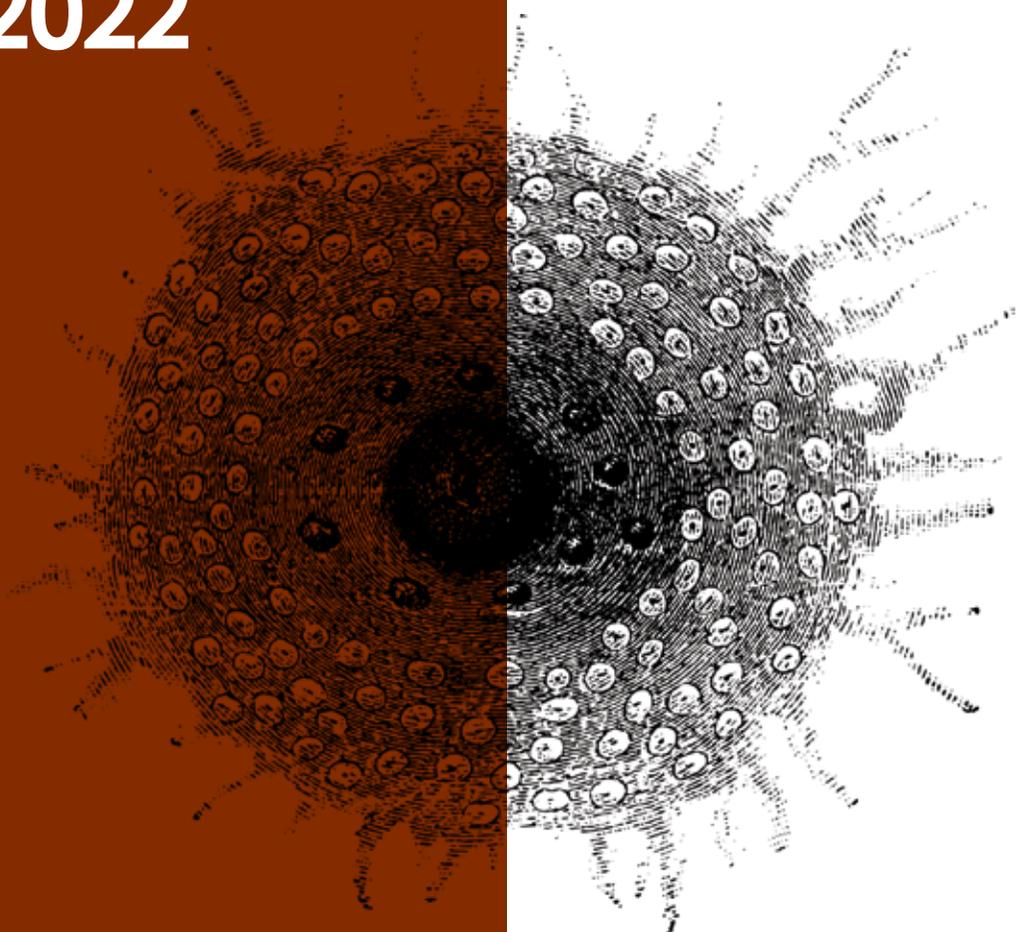
Диагностическая
и прогностическая роль
экзосомальных
микроРНК
при колоректальном
раке

38



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала



Эффективная фармакотерапия. 2022.
Том 18. № 13.
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 13.
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

Т.У. АРИПОВА, Г.Х. ВИКУЛОВ, О.И. ЛЕТЯЕВА, Н.Б. МИГАЧЕВА,
И.В. НЕСТЕРОВА, Т.Т. НУРПЕИСОВ, И.А. ТУЗАНКИНА,
Т.Г. ФЕДОСКОВА, М.С. ШОГЕНОВА

Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛМЕР, 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

T.U. ARIPOVA, G.Kh. VIKULOV, O.I. LETYAEVA, N.B. MIGACHEVA,
I.V. NESTEROVA, T.T. NURPEISOV, I.A. TUZANKINA,
T.G. FEDOSKOVA, M.S. SHOGENOVA

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. KHEBNIKOVA,
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. PREOBRAZHENS KAYA, A.A. SKOROMETS,
I.A. STROKOV, G.R. TABEYeva, N.A. SHAMALOV,
V.A. SHIROKOV, V.I. SHMYREV, N.N. YAKHNO

Psychiatry

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

Онкология, гематология и радиология

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

Офтальмология

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 10 000 экз. Выходит 5 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.

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.

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

Print run of 10 000 copies. Published 5 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.

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.

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

Содержание

Клинические исследования

Р.А. ЗУКОВ, В.В. ВЯЗЬМИН, Н.Г. ЧАНЧИКОВА
Диагностические возможности ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ПСМА
у пациентов с подозрением на рак предстательной железы 6

Клиническая практика

Д.Ю. ЮКАЛЬЧУК, Д.М. ПОНОМАРЕНКО, Т.Н. ЮКАЛЬЧУК,
С.С. СИДОРОВА, А.В. ШЕВЧУК, А.М. НОВОПАШИН
Применение алпелисиба при метастатическом
эстроген-рецептор-положительном
HER2/neu-негативном раке молочной железы 12

Д.Ю. ЮКАЛЬЧУК, Д.М. ПОНОМАРЕНКО, Т.Н. ЮКАЛЬЧУК,
С.С. СИДОРОВА, А.В. ШЕВЧУК, А.М. НОВОПАШИН,
С.В. ПРОКОПЧУК, Г.Н. ТЕПИКИНА
Применение абемациклиба в комбинации с ингибиторами
ароматазы при метастатическом гормонположительном
HER2/neu-негативном раке молочной железы 18

Д.М. ПОНОМАРЕНКО, Д.Ю. ЮКАЛЬЧУК,
С.С. СИДОРОВА, Ю.А. ЧАПЫГИНА
Двойная иммунотерапия в первой линии
при распространенном немелкоклеточном раке легкого 24

Р.А. ЗУКОВ, Ю.В. БАТУХТИНА, В.А. ХОРЖЕВСКИЙ
Лечение фолликулярной лимфомы 30

Ю.В. БАТУХТИНА, Р.А. ЗУКОВ
Монотерапия ибрутинибом при В-клеточной лимфоме
экстранодальной маргинальной зоны 34

Лекции для врачей

М.С. СЕРБАЕВА, Р.А. ЗУКОВ
Диагностическая и прогностическая роль экзосомальных
микроРНК при колоректальном раке 38

Contents

Clinical Studies

R.A. ZUKOV, V.V. VYAZMIN, N.G. CHANCHIKOVA
Diagnostic Possibilities of PET/CT with ¹⁸F-PSMA
in Patients with Suspected Prostate Cancer

Clinical Practice

D.Yu. YUKALCHUK, D.M. PONOMARENKO, T.N. YUKALCHUK,
S.S. SIDOROVA, A.V. SHEVCHUK, A.M. NOVOPASHIN
The Use of Alpelisib in Metastatic
Estrogen-Receptor-Positive
HER2/Neu-Negative Breast Cancer

D.Yu. YUKALCHUK, D.M. PONOMARENKO, T.N. YUKALCHUK,
S.S. SIDOROVA, A.V. SHEVCHUK, A.M. NOVOPASHIN,
S.V. PROKOPCHUK, G.N. TEPIKINA
The Use of Abemaciclib in Combination
with Aromatase Inhibitors in Metastatic
HR+ HER2/Neu-Negative Breast Cancer

D.M. PONOMARENKO, D.Yu. YUKALCHUK,
S.S. SIDOROVA, Yu.A. CHAPYGINA
First-Line Double Immunotherapy
for Non-Small Cell Advanced Lung Cancer

R.A. ZUKOV, Yu.V. BATUKHTINA, V.A. KHORZHEVSKY
Treatment of Follicular Lymphoma

Yu.V. BATUKHTINA, R.A. ZUKOV
Monotherapy with Ibrutinib in B-cell Lymphoma
of the Extranodal Marginal Zone

Clinical Lectures

M.S. SERBAYEVA, R.A. ZUKOV
Diagnostic and Prognostic Role of Exosomal
MicroRNA in Colorectal Cancer

МУТАЦИЯ PIK3CA

при раке молочной железы



≈ 40%

пациентов с HR+/HER2 - мРМЖ
имеют мутацию PIK3CA¹⁻³

Мутация в гене **PIK3CA** встречается у **4 из 10** пациентов с распространенным гормонозависимым HER2-отрицательным раком молочной железы¹⁻³.

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ МИНЗДРАВА РФ, 2020

«Рекомендуется» выполнить биопсию и патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала первичной опухоли и/или метастатических очагов в органах и тканях (во всех возможных случаях при прогрессировании после первичного лечения раннего и местнораспространенного РМЖ) и **определение мутаций в гене PIK3CA** у пациентов с метастатическим гормонозависимым HER2-отрицательным РМЖ⁵.

▶ ЧТО?

PIK3CA – ген, кодирующий белок фосфотидилинозитол-3-киназу (PI3K) – один из ключевых регуляторов пролиферации клеток. Мутация в гене PIK3CA является фактором неблагоприятного прогноза, обнаруживается уже на ранних стадиях в первичной опухоли и сохраняется в очагах метастазирования на более поздних стадиях^{4,6}.

▶ КОМУ?

Тестирование рекомендовано проводить всем пациентам с распространенным гормонозависимым HER2-отрицательным РМЖ, в том числе⁵:

- ▶ пациентам с прогрессированием на фоне или после завершения адъювантной гормонотерапии;
- ▶ пациентам, получающим терапию метастатического РМЖ;
- ▶ пациентам с впервые обнаруженным метастатическим РМЖ.

▶ КАК?

Методом ПЦР с использованием ДНК, выделенной из парафинового блока ткани первичной опухоли или метастаза.

В рамках программы **RUSSCO Cancergenome***
Сайт: www.cancergenome.ru
Телефон горячей линии: 8-800-600-36-80

В рамках программы **ООО «Астон Хэлс»***
Сайт: <https://aston-health.com/>
Телефон горячей линии: 8-800-100-31-87

*При поддержке ООО «Новартис Фарма»

1. Sobhani N., Roviello G., Corona S.P., et al. The prognostic value of PI3K mutational status in breast cancer: A meta-analysis. J Cell Biochem. 2018;119(6):4287–4292. Doi: 10.1002/jcb.26687.
2. Martínez-Sáez O. et al. Frequency and spectrum of PIK3CA somatic mutations in breast cancer. Breast Cancer Research. 2020; 22:45. <https://doi.org/10.1186/s13058-020-01284-9>.
3. Signorovitch J. et al. PIK3CA mutation status and progression-free survival in advanced hormone receptor positive (HR+)/ /human endocrine receptor negative (HER2-) metastatic breast cancer (mBC): A meta-analysis of published clinical trials. J Clin Oncol. 2020;38(15_suppl):1069-1069. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.1069.
4. Arthur L. et al. Breast Cancer Res Treat. 2014;147(1):211-219. doi: 10.1007/s10549-014-3080-x.
5. Клинические рекомендации. Рак молочной железы. 2021. <http://cr.rosminzdrav.ru/schema/379>. Дат доступа 15.02.2021. 6. Razavi P. et al. Cancer Cell. 2018;34(3):427–438.e6. doi: 10.1016/j.ccell.2018.08.008.



¹ Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

² Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского

³ Сибирский научно-клинический центр ФМБА России

Диагностические возможности ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ПСМА у пациентов с подозрением на рак предстательной железы

Р.А. Зуков, д.м.н., проф.^{1,2,3}, В.В. Вязьмин^{1,2}, Н.Г. Чанчикова³

Адрес для переписки: Руслан Александрович Зуков, zukov_rus@mail.ru

Для цитирования: Зуков Р.А., Вязьмин В.В., Чанчикова Н.Г. Диагностические возможности ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ПСМА у пациентов с подозрением на рак предстательной железы. Эффективная фармакотерапия. 2021; 18 (13): 6–10.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-13-6-10

Актуальность. Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований у мужчин. Каждый год в мире диагностируется около 1,4 млн новых случаев РПЖ и 366 тыс. мужчин умирают от этой патологии. Несмотря на наличие достаточно широкого спектра диагностических опций в ранней диагностике РПЖ, прежде всего определения уровня простатического специфического антигена (ПСА) в сыворотке крови и мультипараметрической магнитно-резонансной томографии (мпМРТ), остается группа пациентов с неоднозначными значениями указанных показателей. Применение позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), с опухолетропным радиофармацевтическим лекарственным препаратом (РФЛП) ¹⁸F-ПСМА позволяет улучшить раннюю диагностику РПЖ, что является залогом успешного лечения, увеличения продолжительности и улучшения качества жизни пациентов.

Цель – оценить возможность применения ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ПСМА у пациентов с подозрением на РПЖ и неоднозначными данными уровня ПСА и мпМРТ.

Материал и методы. В исследование были включены 30 пациентов с подозрением на РПЖ с уровнем ПСА в «серой зоне» 2–10 нг/мл и Pi-RADS 3 по данным мпМРТ. Всем пациентам была проведена ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ПСМА с последующей морфологической верификацией опухолевого процесса.

Результаты. У 7 (23,33%) из 30 пациентов имели место позитивные данные ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ПСМА. Диагностическая модель, полученная при построении и последующем анализе ROC-кривой уровня SUV, показала высокие значения чувствительности (86%), специфичности (100%), диагностической точности (86%) и положительной прогностической значимости (100%) метода (площадь под ROC-кривой (AUC) 0,93) при референсных показателях накопления РФЛП (standardized uptake value (SUV) 2,5). Отрицательная прогностическая значимость составила 27%.

Заключение. Подтверждена высокая диагностическая точность ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ПСМА в дифференциальной диагностике опухолевого процесса в предстательной железе при референсном показателе SUV > 2,5.

Мы рекомендуем проведение ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ПСМА у пациентов с подозрением на РПЖ при неоднозначных показателях ПСА (2–10 нг/мл) и данных мпМРТ (Pi-RADS 3).

Ключевые слова: рак предстательной железы, позитронная эмиссионная томография, простатический специфический мембранный антиген, SUV, простатический специфический антиген, магнитно-резонансная томография



Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований (ЗНО) у мужчин и занимает второе место – 1 414 259 (14,1%) по количеству новых выявленных ЗНО в мире в 2020 г. РПЖ относится к часто выявляемым ЗНО – более чем в половине стран мира (112 из 185). При этом заболеваемость РПЖ существенно различается между странами с высоким индексом человеческого развития (ИЧР) и странами с низким ИЧР: 37,5 против 11,3 случая на 100 тыс. человек соответственно [1].

РПЖ делит четвертое и пятое место (6,8%) с опухолями пищевода в структуре смертности от ЗНО у мужчин после рака легкого, печени, кишечника и опухолей желудка [2]. Ранняя диагностика ЗНО является ключевым аспектом успешного лечения, увеличения продолжительности и повышения качества жизни пациента.

Клинические проявления ранних стадий РПЖ включают в себя прежде всего следующие симптомы: слабую или прерывистую струю мочи, ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря, учащенное мочеиспускание, императивные позывы. Проблема в том, что данные симптомы не специфичны для РПЖ и могут возникать при других заболеваниях – уретрите, простатите, доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) и прочих [3]. Аналогичная ситуация складывается в отношении уровня простатического специфического антигена (ПСА): повышение может быть обусловлено воспалительными изменениями, ДГПЖ, инфарктом простаты, проведением пальцевого ректального исследования и рядом других факторов [4].

При уровне ПСА > 10 нг/мл РПЖ выявляется более чем у 60% пациентов, а при уровне ПСА в так называемой «серой зоне» (2–10 нг/мл) – только у 25–40% пациентов [5].

Традиционно первичная диагностика РПЖ состоит из пальцевого ректального исследования, определения уровня ПСА в сыворотке крови и трансректального ультразвукового исследования с дальнейшей верификацией диагноза с помощью биопсии, которая предполагает забор 12 биоптатов из различных анатомических областей предстательной железы [6, 7]. В связи с активным распространением и совершенствованием методов лучевой диагностики, согласно современным клиническим рекомендациям Ассоциации онкологов России, всем пациентам с установленным диагнозом РПЖ показано проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) предстательной железы для оценки распространенности опухолевого процесса. Пациентам с суммой баллов по шкале Глисона ≥ 7 рекомендовано выполнение мультипараметрической МРТ (мпМРТ) с использованием системы оценки Prostate Imaging Reporting and Data System (Pi-RADS) [6]. При этом Европейская ассоциация урологов (European Association of Urology, EAU) рекомендует выполнение мпМРТ всем пациентам перед биопсией предстательной железы для более точного выбора оптимального доступа при биопсии [8].

Несмотря на перечисленные методы диагностики, около трети случаев клинически значимых форм РПЖ остаются невыявленными [9].

Простатический специфический мембранный антиген (ПСМА) представляет собой трансмембранный гликопротеин 2-го типа, который экспрессируется на поверхности эпителиальных клеток предстательной железы в норме. При трансформации нормальных клеток предстательной

железы в злокачественные количество рецепторов ПСМА увеличивается в 90% клеток и сверхэкспрессирует ПСМА в 100–1000 раз в зависимости от агрессивности опухоли (степень дифференцировки, метастатическая или гормон-резистентная форма заболевания). На этом основан метод позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с ПСМА-таргетными радиофармацевтическими лекарственными препаратами (РФЛП). Меченный радиоактивным трейсером ПСМА избирательно связывается с рецепторами ПСМА на поверхности нормальных и опухолевых клеток предстательной железы, преимущественно накапливаясь в опухолевых клетках. Физиологическая экспрессия ПСМА происходит в слюнных и слезных железах, почках, центральной нервной системе, двенадцатиперстной и толстой кишке [10].

Сегодня используются два типа ПСМА-таргетных РФЛП: меченные галлием-68 (^{68}Ga) и меченные фтором-18 (^{18}F) препараты ПСМА с различными характеристиками. Во-первых, они отличаются способом производства: ^{68}Ga -ПСМА изготавливается с помощью генератора германия-68, ^{18}F -ПСМА – с помощью циклотрона. Во-вторых, ^{18}F имеет более длительный период полураспада (110 минут), чем ^{68}Ga (68 минут). В-третьих, ^{18}F -ПСМА имеет более высокое разрешение и качество изображения по сравнению с ^{68}Ga -ПСМА (за счет более низкой энергии излучения позитронов – 0,65 МэВ по сравнению с ^{68}Ga -ПСМА – 1,9 МэВ) и характеризуется меньшим выведением по мочевыводящим путям, чем ^{68}Ga . Это позволяет добиться лучшей визуализации предстательной железы и лимфатических узлов, располагающихся около мочевого пузыря (рис. 1) [11–14].

Таким образом, ПЭТ/КТ с ПСМА может представлять большую ценность для диагностики РПЖ у пациентов с неоднозначными результатами МРТ (Pi-RADS 3) и ПСА («серая зона» – 2–10 нг/мл), в частности разграничения пациентов, имеющих показания к биопсии предстательной железы или активному наблюдению.

Цель – определить диагностические возможности ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА для выбора оптимальной тактики ведения пациентов с подозрением на РПЖ при ПСА в «серой зоне» (2–10 нг/мл) и Pi-RADS 3 по данным мпМРТ.

Материал и методы

Исследование выполнено на кафедре онкологии и лучевой терапии Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. Сбор данных амбулаторных карт и ПЭТ/КТ-исследований проводился на базах Красноярского краевого клинического онкологического диспансера им. А.И. Крыжановского и Центра ядерной медицины Сибирского научно-клинического центра ФМБА России.

В исследование отобраны 30 пациентов с подозрением на РПЖ, основанным на показателях уровня ПСА в «серой зоне» 2–10 нг/мл и Pi-RADS 3 по данным мпМРТ. Всем пациентам проведена ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА с дальнейшей верификацией процесса морфологически по данным биопсии. ПЭТ/КТ выполнялась на томографе GE Discovery 600 на базе Центра ядерной медицины Сибирского научно-клинического центра ФМБА России. Обследования проводились натощак (последний прием пищи максимум за шесть часов до исследования). РФЛП ^{18}F -ПСМА-1007 в дозе 200–300 МБк вводили внутривенно, через 80 минут проводилось ска-



Рис. 1. Слева (А и Б) показана ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА, справа (В и Г) ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА у одного и того же пациента с биохимическим рецидивом при РПЖ. Стрелками указано патологическое накопление РФЛП в параректальной области, наглядно видна лучшая контрастность накопления при ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА

нирование. Всем пациентам выполнялось стандартное исследование в режиме «все тело» (от уровня глазниц до средней трети бедра) в сочетании с низкодозным КТ-сканированием для коррекции аттенуации ПЭТ-данных. Реконструкция изображения осуществлялась автоматически с дальнейшим совмещением (fusion) реконструированных ПЭТ- и КТ-данных.

Интерпретация ПЭТ данных выполнялась визуальным и полуколичественным способами. Визуально оценивали гиперфиксацию РФЛП в предстательной железе, ее характер (очаговый и/или диффузный), локализацию. Для полуколичественного анализа рассчитывали стандартизированное накопление РФЛП – standardized uptake value (SUV).

В качестве клинических и лабораторных параметров у больных РПЖ, включенных в исследование, оценивали возраст и уровень ПСА.

Обработка данных осуществлялась с помощью программы IBM SPSS Statistics 26. Оценка нормальности распределения признаков выполнена на основании одновыборочного критерия Колмогорова – Смирнова. Параметрические показатели представлены в виде среднего и среднеквадратичного отклонения, непараметрические – в виде медианы (Me), 10-го и 90-го перцентилей (С10–С90).

Кроме того, рассчитывали такие статистические показатели, как чувствительность, специфичность, прогностическая значимость и диагностическая точность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА, определяли референсный показатель SUV по построенной ROC-кривой с помощью показателя площади под кривой (AUC). Значение AUC 0,5–0,6 соответствует недостаточной

диагностической эффективности, 0,6–0,7 – слабой, 0,7–0,8 – средней, 0,8–0,9 – хорошей, 0,9–1,0 – высокой.

Результаты

В исследование были включены 30 пациентов с подозрением на РПЖ. Критериями включения в исследование служили:

- уровень ПСА в «серой зоне» 2–10 нг/мл;
- структурные изменения предстательной железы, соответствующие Pi-RADS 3, по данным мпМРТ.

Всем обследуемым выполнены ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА и дальнейшая биопсия с целью морфологического подтверждения злокачественного процесса. При отрицательных значениях биопсии всех пациентов отправляли на динамическое наблюдение с осмотром через шесть месяцев.

Средний возраст пациентов составил $71,7 \pm 7,2$ года. Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения, больные были распределены на две возрастные группы: 60–74 лет – 19 (63,33%) пациентов и 75–79 лет – 11 (36,67%). Таким образом, практически две трети пациентов были в возрасте 60–74 лет.

Медиана значения ПСА у больных составила $8,62 [3,47–27,11]$ нг/мл.

У 7 (23,33%) из 30 пациентов получены позитивные данные ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА. Среднее значение накопления SUV составило $12,22 \pm 7,28$. При сравнении с морфологическими данными у 6 (85,71%) пациентов из семи с признаками накопления РФЛП в предстательной железе был подтвержден РПЖ. У одного пациента гистологический тест оказался отрицательным, в том числе при повторной биопсии через 12 месяцев.

У оставшихся 23 (76,7%) пациентов результаты биопсии не подтвердили наличие злокачественного процесса, и только у 1 (4,35%) пациента при динамическом наблюдении через 12 месяцев повторной сатурационной биопсии был верифицирован РПЖ.

Диагностическая модель, полученная при построении и последующем анализе ROC-кривой уровня SUV, показала высокие значения чувствительности (86%), специфичности (100%), диагностической точности (86%) и положительной прогностической значимости (100%) метода. Отрицательная прогностическая значимость составила 27%, референсное значение SUV – 2,5, площадь под ROC-кривой (AUC) – $0,93 \pm 0,093$ (95%-ный доверительный интервал 0,73–1,0; $p < 0,001$). Это указывает на высокое качество прогностической модели (рис. 2).

Обсуждение

Анализ крупнейших отечественных и англоязычных баз данных (Elibrary, PubMed, Elsevier) показал редкую встречаемость исследований, посвященных оценке возможности ПЭТ/КТ с ПСМА-таргетными РФЛП в дифференцировке доброкачественных и злокачественных процессов в предстательной железе. Это, в частности, можно объяснить относительно недавним внедрением данного РФЛП в широкую клиническую практику [15–21].

Большинство исследований проводилось на небольшой выборке пациентов (от 15 до 97). Исследования существенно различались специфичностью (от 44,6 до 100%). Все они показали высокую чувствительность метода (от 88,8 до 100%) [22].

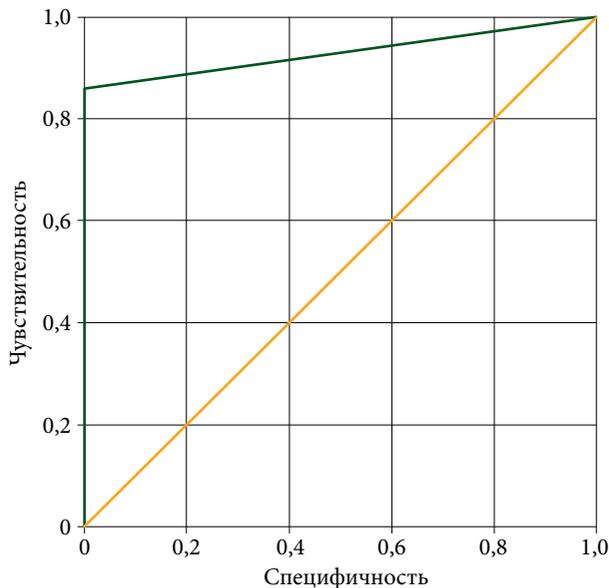


Рис. 2. ROC-кривая стандартизированного уровня накопления (SUV) у пациентов с подозрением на рак предстательной железы

В исследовании М.А. Hoffmann и соавт., основанном на анализе данных 25 пациентов, показано, что $SUV > 2,5$ демонстрирует наибольшую чувствительность (91,3%), специфичность (100%), диагностическую точность (92%) и положительную прогностическую значимость (100%) в выявлении первичного РПЖ. В то же время отрицательная прогностическая значимость составляет 50% [15]. Необходимо отметить также несколько исследований возможностей ПЭТ/КТ с ПСМА для прицельной биопсии предстательной железы у пациентов с подозрением на РПЖ или лиц с высокой вероятностью развития заболева-

ния и отрицательными результатами предыдущих биопсий [19, 20, 23, 24].

В представленном исследовании оценивали результаты 30 ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА у пациентов с подозрением на РПЖ. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА (при референсном значении $SUV > 2,5$) является высокочувствительным (86%), высокоспецифичным (100%) и диагностически точным (86%) методом дифференциальной диагностики доброкачественного и злокачественного поражения предстательной железы. 100%-ный показатель положительной прогностической значимости метода позволяет разделить пациентов в зависимости от данных ПЭТ/КТ на две группы – нуждающихся в срочной биопсии предстательной железы (при $SUV > 2,5$) и подлежащих динамическому наблюдению. При этом невысокий показатель отрицательной прогностической значимости (27%) говорит о необходимости пристального активного наблюдения пациентов с отрицательными значениями ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА.

Заключение

В нашем исследовании подтверждена высокая точность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА в дифференциальной диагностике доброкачественного и злокачественного процесса в предстательной железе. Референсный показатель $SUV > 2,5$ разделяет пациентов на подгруппы нуждающихся в проведении биопсии предстательной железы и подлежащих активному наблюдению.

Таким образом, приведенные данные позволяют рекомендовать проведение ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА у пациентов с высоким риском РПЖ, основанным на уровне ПСА (2–10 нг/мл) и данных мпМРТ (Pi-RADS 3).

Финансирование. Исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов. Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Литература

- Giona S. The epidemiology of prostate cancer / S.R.J. Bott, K.L. Ng, ed. Prostate cancer. Brisbane (AU): Exon Publications; 2021.
- Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J. Clin. 2021; 71 (3): 209–249.
- Berger A.P., Gozzi C., Steiner H., et al. Complication rate of transrectal ultrasound guided prostate biopsy: a comparison among 3 protocols with 6, 10 and 15 cores. J. Urol. 2004; 171 (4): 1478–1480.
- Xu B., Chen Y., Chen X., et al. Metabolomics profiling discriminates prostate cancer from benign prostatic hyperplasia within the prostate-specific antigen gray zone. Front. Oncol. 2021; 11: 730638.
- Петов В.С., Сапелко А.В., Данилов С.П. и др. Роль прицельных методов биопсии в диагностике рака предстательной железы. Онкоурология. 2021; 17 (2): 157–167.
- oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/02/rpzh.pdf.
- Попов С.В., Орлов И.Н., Малевич С.М. и др. Современные подходы к таргетной биопсии предстательной железы. Онкоурология. 2021; 17 (1): 153–158.
- Mottet N., van den Bergh R.C.N., Briers E., et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. Eur. Urol. 2021; 79 (2): 243–262.
- Hübner N., Shariat S., Remzi M. Prostate biopsy: guidelines and evidence. Curr. Opin. Urol. 2018; 28 (4): 354–359.
- Van der Sar E.C.A., van Kalmthout L.M., Lam M.G.E.H. PSMA PET/CT in primary prostate cancer diagnostics: an overview of the literature. Tijdschr. Urol. 2020; 10: 101–108.
- Dietlein F., Kobe C., Neubauer S., et al. PSA-stratified performance of ^{18}F - and ^{68}Ga -PSMA PET in patients with biochemical recurrence of prostate cancer. J. Nucl. Med. 2017; 58 (6): 947–952.



12. Dietlein M., Kobe C., Kuhnert G., et al. Comparison of [(18)F]DCFPyL and [(68)Ga]Ga-PSMA-HBED-CC for PSMA-PET imaging in patients with relapsed prostate cancer. *Mol. Imaging Biol.* 2015; 17 (4): 575–584.
13. Kesch C., Kratochwil C., Mier W., et al. ⁶⁸Ga or ¹⁸F for prostate cancer imaging? *J. Nucl. Med.* 2017; 58 (5): 687–688.
14. Rahbar K., Weckesser M., Ahmadzadehfard H., et al. Advantage of ¹⁸F-PSMA-1007 over ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET imaging for differentiation of local recurrence vs. urinary tracer excretion. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2018; 45 (6): 1076–1077.
15. Hoffmann M.A., Miederer M., Wieler H.J., et al. Diagnostic performance of ⁶⁸Gallium-PSMA-11 PET/CT to detect significant prostate cancer and comparison with ¹⁸FEC PET/CT. *Oncotarget.* 2017; 8 (67): 111073–111083.
16. Lopci E., Saita A., Lazzeri M., et al. ⁶⁸Ga-PSMA positron emission tomography/computerized tomography for primary diagnosis of prostate cancer in men with contraindications to or negative multiparametric magnetic resonance imaging: a prospective observational study. *J. Urol.* 2018; 200 (1): 95–103.
17. Sasikumar A., Joy A., Pillai A.M.R., et al. Gallium 68-PSMA PET/CT for lesion characterization in suspected cases of prostate carcinoma. *Nucl. Med. Commun.* 2018; 39 (11): 1013–1021.
18. Kumar N., Yadav S., Kumar S., et al. Comparison of percentage free PSA, MRI and GaPSMA PET scan for diagnosing cancer prostate in men with PSA between 4 and 20 ng/ml. *Indian J. Urol.* 2019; 35 (3): 202–207.
19. Zhang J., Shao S., Wu P., et al. Diagnostic performance of ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT in the detection of prostate cancer prior to initial biopsy: comparison with cancer-predicting nomograms. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2019; 46 (4): 908–920.
20. Liu C., Liu T., Zhang Z., et al. ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT combined with PET/ultrasound-guided prostate biopsy can diagnose clinically significant prostate cancer in men with previous negative biopsy results. *J. Nucl. Med.* 2020; 61 (9): 1314–1319.
21. Lopci E., Lughezzani G., Castello A., et al. Prospective evaluation of ⁶⁸Ga-labeled prostate-specific membrane antigen ligand positron emission tomography/computed tomography in primary prostate cancer diagnosis. *Eur. Urol. Focus.* 2021; 7 (4): 764–771.
22. Satapathy S., Singh H., Kumar R., Mittal B.R. Diagnostic accuracy of ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT for initial detection in patients with suspected prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Roentgenol.* 2021; 216 (3): 599–607.
23. Ferraro D.A., Laudicella R., Zeimpekis K., et al. Hot needles can confirm accurate lesion sampling intraoperatively using [¹⁸F]PSMA-1007 PET/CT-guided biopsy in patients with suspected prostate cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2021. [Epub ahead of print].
24. Ferraro D.A., Becker A.S., Kranzbühler B., et al. Diagnostic performance of ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/MRI-guided biopsy in patients with suspected prostate cancer: a prospective single-center study. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2021; 48 (10): 3315–3324.

Diagnostic Possibilities of PET/CT with ¹⁸F-PSMA in Patients with Suspected Prostate Cancer

R.A. Zukov, PhD, Prof.^{1,2,3}, V.V. Vyazmin^{1,2}, N.G. Chanchikova³

¹ V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University

² A.I. Kryzhanovskiy Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary

³ Siberian Scientific and Clinical Center of the FMBA of Russia

Contact person: Ruslan A. Zukov, zukov_rus@mail.ru

Relevance. Prostate cancer (PC) is one of the most common malignant neoplasms in men. Every year, about 1.4 million new cases of prostate cancer are diagnosed in the world and 366,000 men die each year from this pathology. Despite the presence of a fairly wide range of diagnostic options in the early diagnosis of prostate cancer, primarily the determination of the level of prostate specific antigen (PSA) in the blood serum and multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI), there remains a group of patients with ambiguous values of the above indicators. The use of positron emission tomography combined with computed tomography (PET/CT) with a tumorotropic radiopharmaceutical drug (RFLP) ¹⁸F-PSMA improves the early diagnosis of prostate cancer, which is the key to success for successful treatment, duration and quality of life of the patient.

Material and methods. The study included 30 patients with suspected prostate cancer, based on the PSA level in the 'gray zone' 2–10 ng/ml and Pi-RADS 3 according to the MRI data. All patients underwent PET/CT with ¹⁸F-PSMA, with further morphological verification of the process.

Results. Out of 30 patients, 7 (23.33%) had positive PET/CT with ¹⁸F-PSMA. The diagnostic model obtained during the construction and subsequent analysis of the SUV level ROC-curve showed high values of sensitivity (86%), specificity (100%), diagnostic accuracy (86%) and positive predictive value (100%) of the method (area under ROC-curve (AUC) 0.93), with reference indicators of RFLP accumulation – standardized uptake value (SUV) 2.5. The negative predictive value was 27%.

Conclusion. Our study confirmed the high diagnostic accuracy of PET/CT with ¹⁸F-PSMA in the differential diagnosis of a tumor process in the prostate gland, with a reference indicator SUV > 2.5. We recommend ¹⁸F-PSMA PET/CT in patients with suspected PCa who have ambiguous PSA (2–10 ng/mL) and mpMRI (Pi-RADS 3) findings.

Key words: prostate cancer, positron emission tomography, prostate specific membrane antigen, SUV, prostate specific antigen, magnetic resonance imaging



**БЕЛЫЕ
НОЧИ**

Петербургский международный
онкологический форум

95 лет



ФГБУ
«НМИЦ
ОНКОЛОГИИ
ИМ. ПЕТРОВА»



АССОЦИАЦИЯ
ОНКОЛОГОВ
СЕВЕРО-ЗАПАДА

27 ИЮНЯ - 3 ИЮЛЯ 2022

VIII ПЕТЕРБУРГСКИЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ФОРУМ «БЕЛЫЕ НОЧИ 2022»

ПРИУРОЧЕН К 95-ЛЕТИЮ ФГБУ «НМИЦ ОНКОЛОГИИ ИМ. Н.Н. ПЕТРОВА» МИНЗДРАВА РОССИИ



Программа – превосходная, докладчики – отличные, а дистанционный формат позволит значительно увеличить количество участников. За последние полтора года мы пережили немало перемен, но важность образования осталась неизменной. Врачи, которые владеют большим количеством знаний, являются более сильными специалистами и лучше лечат пациентов, которые имеют больше шансов выжить.

*Федро Пеккатори,
директор по научным исследованиям ESO*



Применение алпелисиба при метастатическом эстроген-рецептор-положительном HER2/neu-негативном раке молочной железы

Д.Ю. Юкальчук, Д.М. Пономаренко, Т.Н. Юкальчук, С.С. Сидорова, А.В. Шевчук, А.М. Новопашин

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

Для цитирования: Юкальчук Д.Ю., Пономаренко Д.М., Юкальчук Т.Н. и др. Применение алпелисиба при метастатическом эстроген-рецептор-положительном HER2/neu-негативном раке молочной железы. Эффективная фармакотерапия. 2021; 18 (13): 12–16.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-13-12-16

Представленный в статье клинический случай демонстрирует эффективность алпелисиба в комбинации с фулвестрантом при метастатическом эстроген-рецептор-положительном HER2/neu-негативном раке молочной железы с мутацией в гене PIK3CA. Резистентность гормонотерапии требует поиска новых терапевтических опций. Результаты исследований SOLAR-1 и BYLieve показали не только эффективность препарата алпелисиб, но и новые, свойственные этой терапии виды токсичности. На сегодняшний день разработаны рекомендации по профилактике и лечению наиболее частых нежелательных явлений, позволяющие использовать препарат максимально безопасно. С внедрением алпелисиба не только расширились возможности нехимиотерапевтических вариантов лечения для прогностически неблагоприятной категории пациентов, но и наметилась тенденция к использованию персонализированной медицины и таргетной терапии.

Ключевые слова: метастатический рак молочной железы, гормонотерапия, мутация в гене PIK3CA, алпелисиб, фулвестрант

Введение

На долю гормонозависимого эстроген-рецептор-положительного (ЭР+) HER2/neu-негативного (HER2-) рака молочной железы (РМЖ) приходится около 70% всех случаев [1, 2]. Метастатический РМЖ (мРМЖ) представляет собой хроническое неизлечимое заболевание, лечение которого направлено на продление жизни при сохранении ее удовлетворительного качества, контроль над симптомами и предотвращение осложнений [3].

Мутация гена PIK3CA встречается у 28–46% больных гормонозависимым (HR+) HER2- мРМЖ. Она вызывает гиперактивацию фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), что приводит к активации сигнального пути PI3K/Akt/mTOR

и стимулирует рост и деление раковых клеток [4]. Мутация PIK3CA служит неблагоприятным прогностическим фактором, ассоциируется с быстрым прогрессированием заболевания и сокращением продолжительности жизни [5]. Резистентность к гормонотерапии требует поиска новых терапевтических опций.

Алпелисиб – единственный на сегодняшний день ингибитор PI3K, успешно прошедший клинические испытания и одобренный для лечения ЭР+ HER2- мРМЖ у больных с мутацией PIK3CA, ранее получавших гормонотерапию. Его применение в комбинации с фулвестрантом показано для лечения женщин в постменопаузе и мужчин с HR+ HER2- рРМЖ или мРМЖ с мутацией гена PIK3CA



с прогрессированием заболевания во время или после проведения эндокринной терапии. Данное показание к применению было установлено на основании результатов рандомизированного клинического исследования III фазы SOLAR-1, в ходе которого оценивали эффективность алпелисиба, добавленного к фулвестранту, в широкой когорте пациенток. У пациенток с мутацией гена PIK3CA выявлено достоверное преимущество в отношении выживаемости без прогрессирования (ВБП): медиана ВБП составила 11,0 месяца в группе алпелисиба и 5,7 месяца в группе плацебо (относительный риск (ОР) 0,65; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,5–0,85); $p < 0,001$ [6].

В последние годы наметилась тенденция к интеграции ингибиторов циклин-зависимых киназ (иCDK4/6) преимущественно в схемы ранних линий гормонотерапии. Таким образом, в реальной клинической практике появляется подгруппа пациенток, которые в первой линии терапии получали иCDK4/6 в комбинации с ингибиторами ароматазы, а во второй – фулвестрант.

В открытом исследовании II фазы BYLieve оценивали эффективность комбинации алпелисиба и фулвестранта во второй линии терапии у пациенток, ранее получавших ингибиторы ароматазы в комбинации с иCDK4/6 [7]. Несмотря на то что мРМЖ с мутацией гена PIK3CA характеризуется более агрессивным течением, комбинация алпелисиба и фулвестранта, назначенная после прогрессирования на терапии иCDK4/6 и ингибиторами ароматазы, обеспечила медиану ВБП 7,3 месяца [7].

Таким образом, при непрямом сравнении с результатами эффективности других видов терапии комбинация алпелисиба и фулвестранта ассоциируется с более чем двукратным увеличением медианы ВБП [8]. Результаты исследований SOLAR-1 и BYLieve продемонстрировали не только эффективность препарата, но и новые, свойственные этой терапии виды токсичности. На сегодняшний день разработаны рекомендации по профилактике и лечению наиболее частых нежелательных явлений, позволяющие использовать препарат максимально безопасно [9].

Клинический случай

Женщина, 63 года. В феврале 2018 г. обнаружила уплотнение в левой молочной железе. Обратилась в онкологический диспансер. При проведении маммографии обнаружен рак левой молочной железы с метастазами в подмышечных лимфоузлах слева. Ультразвуковое исследование (УЗИ) периферических лимфоузлов показало поражение подключичных, подмышечных лимфоузлов слева. Цитологически – из пунктата левого подмышечного лимфоузла выделены структуры карциномы неспецифического типа, пунктата подключичного лимфоузла слева – эритроциты, жировая клетчатка. В марте 2018 г. данными компьютерной томографии (КТ) грудной клетки подтверждены метастазы в подмышечных лимфоузлах слева. Метастатического поражения легких не выявлено. Гистологически – картина низкодифференцированной инвазивной карциномы. Иммунофенотипирование: экспрессия прогестерона в единичных клетках, экспрессия эстрогена – 8 баллов (интенсивное ядерное окрашивание в 99% опухолевых клеток); статус HER2/neu отрицательный – 0 (Ventana).

Проведено восемь курсов неoadъювантной полихимиотерапии (четыре курса по схеме AC (доксорубин, циклофосфамид) + четыре курса монокимиотерапии доцетакселом). Лечение завершено в августе 2018 г.

На контрольном обследовании в ходе маммографии отмечалась частичная регрессия опухоли (выраженное уменьшение размеров первичной опухоли и пораженных подмышечных лимфоузлов).

17 августа выполнена операция – радикальная резекция левой молочной железы. Результаты гистологии (операционный материал): рак левой молочной железы (инвазивная карцинома неспецифического типа). Лечебный патоморфоз 1-й степени. 8500/3, стадия pTNM по классификации AJCC-2009 (7-е изд.): ypT1 N1 (2/11 л/у) R0 Pn0 L1 V0.

С сентября по ноябрь 2018 г. проведен курс дистанционной лучевой терапии с послеоперационной целью. Лечение проводилось на линейном ускорителе Varian TrueBEAM с применением таких технологий, как IMRT, IGRT, плоскостной и объемной визуализацией мишени. Объемы облучения: CTVhigh – оставшаяся часть левой молочной железы, CTVmed – надключичные, подключичные, подмышечные лимфоузлы слева, CTVlow – парастернальные лимфоузлы слева, boost на ложе опухоли – 10 Гр. За курс лечения на предписанные объемы подводились дозы: PTVhigh 50 Гр – 25 фракций, PTVboost 10 Гр – 5 фракций (суммарно 60 Гр на ложе опухоли), PTVmed 50 Гр – 25 фракций, PTVlow 46 Гр – 23 фракции.

Адьювантная гормональная терапия (тамоксифен 20 мг/сут внутрь ежедневно) начата в октябре 2018 г. Осложнений не зафиксировано.

В октябре 2020 г. пациентка заметила появление опухолевидного образования в правой надключичной области. КТ показала появление в правой надключичной области лимфоузлов до 14 мм в диаметре с выраженной перифокальной инфльтрацией жировой клетчатки. В легких и в костях метастазов не выявлено.

13 октября 2020 г. выполнена операция по иссечению новообразования в правой надключичной области. Гистологически – метастаз РМЖ в правом надключичном лимфоузле. Иммуногистохимическое исследование метастатической опухоли в надключичном лимфатическом узле на парафиновых срезах: экспрессия рецепторов эстрогена – 7 баллов (умеренной интенсивности ядерное окрашивание около 99% клеток опухоли), прогестерона – 8 баллов (интенсивное ядерное окрашивание около 99% клеток опухоли). Уровень экспрессии HER2/neu – 0. Индекс пролиферативной активности по экспрессии Ki-67 – около 60–70%.

УЗИ периферических лимфоузлов после операции: признаки подключичной лимфоаденопатии слева. Небольшие жидкостные образования правой надключичной области (послеоперационные серомы). Одиночная надключичная лимфоаденопатия справа. Признаки единичной шейнонадключичной лимфоаденопатии справа.

Назначена первая линия мРМЖ – иCDK4 и иCDK6 в составе комбинированной терапии с ингибитором ароматазы. С 30 октября 2020 г. пациентка начала прием препаратов рибоциклиб 600 мг/сут внутрь (1–21-й дни с семидневным перерывом, цикл 28 дней) и анастрозол 1 мг/сут (ежедневно).

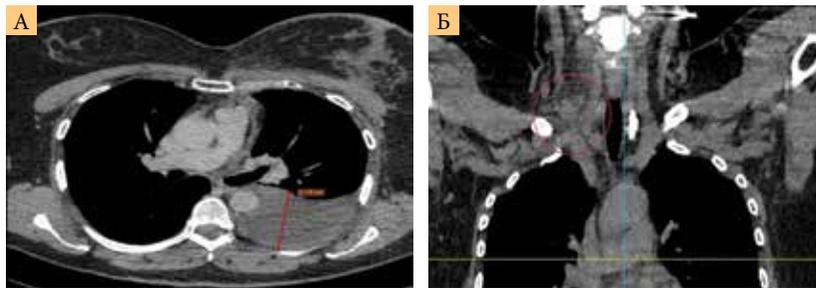


Рис. 1. Результаты КТ (февраль 2021 г.): рецидив опухоли в левой молочной железе, гидроторакс слева, метастазы в надключичных лимфоузлах с инфильтрацией окружающей клетчатки

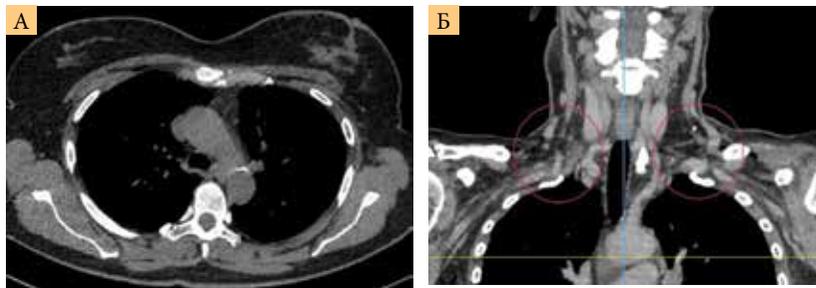


Рис. 2. КТ (февраль 2021 г.): полная редукция опухолевых очагов

После четырех месяцев терапии, в феврале 2021 г. появились жалобы на одышку при ходьбе.

УЗИ плевральных полостей: в левой плевральной полости свободная жидкость толщиной около 86 мм. Выполнен торакоцентез слева. Цитологически из осадка плевральной жидкости – метастатическая карцинома молочной железы. КТ, выполненная в феврале 2021 г., показала наличие в структуре левой молочной железы образования неправильной формы, размером 22 × 25 мм (рецидив). В подмышечной области справа лимфоузел размером 9 × 4 мм, равномерно накапливающий контрастное вещество. Слева в верхней доле по междолевой плевре образование размером 4 × 13 мм, в S3 образование размером 5,6 мм, в нижней доле S8 очаговое образование 4 мм. В периферических отделах S8 правого легкого очаговое образование 5,5 мм (рис. 1). Установлен диагноз: рак левой молочной железы, стадия IIIa, pT1cN2aM0 C 50.4 (верхненааружный квадрант). Рецидив. Метастазы в надключичных лимфоузлах справа, медиастинальных лимфоузлах, легких. Канцероматозный плеврит. Первичная гормонорезистентность.

В феврале 2021 г. начата вторая линия терапии метастатического процесса – монокимиотерапия эрибулином. Клинически пациентка отмечала улучшение – одышка уменьшилась.

Результаты УЗИ (май 2021 г.) периферических лимфоузлов после пяти курсов монокимиотерапии: гиперплазия подмышечных лимфоузлов с обеих сторон. КТ (май 2021 г.): склеротические изменения жировой клетчатки надключичной области справа. Очаговые изменения в легких без динамики, образование в левой молочной железе без динамики, подмышечный лимфоузел справа без динамики. Результаты исследования расценены как стабилизация на фоне проводимого лечения, рекомендовано продолжение

терапии с оценкой эффекта через три месяца. От продолжения лечения пациентка отказалась в связи с выраженными побочными явлениями (периферическая полинейропатия 2-й степени). Все риски прерывания лечения разъяснены, отказ от лечения подписан.

Молекулярно-генетическое тестирование от 20 июня 2021 г.: мутация в гене PIK3CA (экзоны 7 (кодон 420), 9, 20). Мутация в гене PIK3CA, обнаружена мутация Q546R.

В течение трех месяцев пациентка не получала противоопухолевой терапии. В июле 2021 г. появились тянущие боли в левой молочной железе и надключичных областях с обеих сторон и одышка при умеренной физической нагрузке. Состояние по ECOG – 1. Тем не менее на КТ динамических изменений по сравнению с данными исследования, проведенного в мае 2021 г., не обнаружено.

В августе 2021 г. пациентка согласилась продолжить лечение. Начата третья линия терапии по схеме: алпелисиб 300 мг внутрь один раз в сутки во время еды в комбинации с фулвестрантом 500 мг внутримышечно один раз в 28 дней (с нагрузочной дозой 500 мг внутримышечно один раз в 14 дней в первый месяц лечения). Сопутствующая терапия: назначен профилактический прием цетиризина 10 мг внутрь один раз в день. Через 14 дней приема алпелисиба пациентка отмечала уменьшение болевого синдрома и одышки при физической нагрузке.

После месяца терапии жалобы отсутствовали, боль и одышка полностью купированы. С восьмого дня приема алпелисиба возникли нежелательные явления – единичные высыпания на коже лица и волосистой части головы. В местах высыпаний зуда не было, дополнительное лечение не назначалось. На 13-й день терапии отмечалось повышение уровня глюкозы крови до 6,2 ммоль/л на фоне диеты со сниженным потреблением сладкого. На 27-й день терапии уровень глюкозы снизился до 6,0 ммоль/л без коррекции. На 28-й день увеличились единичные высыпания на коже лица и волосистой части, беспокостства не вызывали. На 56-й день терапии высыпаний на коже не обнаружено, глюкоза крови в пределах нормы, цетиризин отменен.

КТ в декабре 2021 г. (после четырехмесячной терапии): полная регрессия опухоли по критериям RECIST 1.1 (рис. 2). К настоящему моменту пациентка получает терапию алпелисибом и фулвестрантом уже семь месяцев. Состояние по ECOG – 0. На контрольном обследовании сохраняется полная регрессия опухоли. С третьего месяца терапии нежелательных явлений не наблюдалось. Пациентка ведет активный образ жизни, социально активна, продолжает работать. Планируется продолжить терапию алпелисибом в комбинации с фулвестрантом до прогрессирования заболевания или появления непереносимой токсичности с оценкой эффективности каждые три месяца.

Обсуждение

Рассмотренный клинический случай иллюстрирует потенциальный благоприятный эффект в отношении отдаленных результатов лечения при назначении алпелисиба в комбинации с фулвестрантом пациентке с метастатическим ЭР+ HER2/neu- РМЖ с мутацией в гене PIK3CA. Пациентка продолжает получать алпелисиб и фулвестрант в течение семи месяцев. Отмечается полная регрессия опухоли. Данное лечение позволяет не только продлить время



до прогрессирования заболевания, но также значительно увеличить медиану общей выживаемости, сохранить качество жизни и социальный статус.

Путь PI3K/AKT/mTOR играет одну из ключевых ролей в регулировании пролиферации, роста и выживания клеток. Очевидно, такой путь служит привлекательной мишенью для таргетной противоопухолевой терапии. Разработан и изучается ряд терапевтических стратегий при мРМЖ, направленных на три важнейших участка на этом сигнальном пути. PI3K (фосфатидил-инозитол-3-киназы) представляют собой семейство липидкиназ. Стимуляция рецепторной тирозинкиназы запускает активацию PI3K. Мутация PIK3CA приводит к неконтролируемому росту, пролиферации и выживанию клеток [10]. Установлено, что мутация PIK3CA – одна из наиболее частых соматических мутаций при РМЖ [11] и выявляется примерно в 20–50% всех случаев, чаще при ЭР+ HER2- и HER2+ подтипах – 35–40 и 23% случаев соответственно [10, 12].

Крупный метаанализ клинических исследований (n = 1929) роли мутационного статуса PIK3CA при РМЖ как прогностического фактора и предиктора ответа на лечение показал, что наличие мутации PIK3CA ассоциируется с повышенным риском рецидива, прогрессирования или смерти (ОР 1,67; 95% ДИ 1,15–2,43; p = 0,007) [13].

Апеллисиб – первый и единственный таргетный препарат для лечения мРМЖ с мутацией гена PIK3CA. Его применение в комбинации с фулвестрантом показано для лечения женщин в постменопаузе и мужчин с HR+ HER2- рРМЖ или мРМЖ с мутацией в гене PIK3CA с прогрессированием заболевания во время или после проведения эндокринной терапии. Данное показание к применению было определено на основании результатов рандомизированного клинического исследования III фазы SOLAR-1, в ходе которого оценивали эффективность апеллисиба, добавленного к фулвестранту, в широкой когорте пациенток [6]. На фоне применения комбинации апеллисиба и фулвестранта отмечалось увеличение медианы общей выживаемости пациенток с мутацией гена PIK3CA на 7,9 месяца (39,3 vs 31,4 месяца; ОР 0,86; 95% ДИ 0,64–1,15; p = 0,15). Различия не достигли статистической достоверности, тем не менее выигрыш в абсолютных цифрах был клинически значимым. В подгруппе пациенток с метастазами в печени и в легких добавление апеллисиба к гормонотерапии фулвестрантом способствовало увеличению медианы общей выживаемости более чем на год – 14,4 месяца (37,2 vs 22,8 месяца; ОР 0,68; 95% ДИ 0,46–1,00) [14]. В SOLAR-1 в качестве предшествующей терапии только 5,9% больных получали иCDK4/6. Медиана ВВП у них составила 5,5 месяца при использовании комбинации апеллисиба и фулвестранта против 1,8 месяца на фоне применения фулвестранта [6, 14].

В исследовании BYLieve оценивали эффективность комбинации апеллисиба и гормонотерапии у больных с мутацией PIK3CA, получавших ранее иCDK4/6 [15]. В исследование было включено несколько когорт: когорты А – больные, получавшие иCDK4/6 и ингибитор ароматазы в качестве предшествующей терапии; когорты В – пациенты, ранее получавшие иCDK4/6 + фулвестрант; когорты С – пациенты, у которых наблюдалось прогрессирование заболевания во время и после применения ингибитора ароматазы и которые получали химио- или гормонотерапию в качестве

предшествующего лечения. Среди 121 больного в когорте А (апеллисиб + фулвестрант) частота объективного ответа составила 17,4%, стабилизация – 45,5%, прогрессирование – 11,6%. Достигнута первичная конечная точка – шестимесячная ВВП: 50,4% (95% ДИ 41,2–59,6) пациентов живы без признаков прогрессирования заболевания спустя шесть месяцев, медиана ВВП составила 7,3 месяца [15]. Результаты исследования BYLieve свидетельствуют о необходимости проведения таргетной терапии апеллисибом и гормонотерапии после применения иCDK4/6.

В рандомизированном клиническом исследовании SOLAR-1 медиана относительной интенсивности дозы достигла 82,7%, отмена терапии из-за возникновения нежелательных явлений имела место в 25,4% случаев. Редукция дозы потребовалась 62,1% пациенток [6]. При этом снижение дозы или отмена препарата влияли на эффективность лечения [9]. С учетом механизма действия апеллисиба наиболее частыми нежелательными эффектами, приводящими к отмене препарата или редукции дозы, являются гипергликемия, сыпь и диарея. О них должны быть предупреждены все пациенты. Перед назначением препарата крайне важны тщательный отбор больных с оценкой исходного уровня гликозилированного гемоглобина (HbA1c), глюкозы у всех пациентов, индекса массы тела, мониторинг уровня глюкозы в зависимости от факторов риска, а при повышении уровня глюкозы – назначение метформина – патогенетического препарата для купирования гипергликемии, связанной с блокадой пути PI3K/AKT/ mTOR, при необходимости – консультация эндокринолога [16]. Все пациенты с целью профилактики должны получать антигистаминные препараты для предупреждения сыпи [17]. В случае диареи им назначают лоперамид при более чем одном-двух эпизодах жидкого стула в день. При возникновении нежелательных явлений высокой степени тяжести приостанавливают прием или снижают дозу препарата до их разрешения. Расширение опыта применения препарата и отбор больных способствуют уменьшению частоты прекращения приема из-за нежелательных явлений. Так, в исследовании SOLAR-1 препарат был отменен у 25% пациентов, а в BYLieve, которое проводилось позже, – у 20,5%. Реже случались отмены из-за гипергликемии: 6,3 и 1,6% случаев соответственно [6, 14, 15].

Следует отметить, что терапия апеллисибом удовлетворительно переносится пациентами и приводит к значительному увеличению ВВП и общей выживаемости по сравнению с другими методами лечения.

Спектр нежелательных явлений в рассмотренном клиническом случае позволил сохранить качество жизни и социальный статус пациентки на протяжении всего периода лечения [9].

Заключение

На современном этапе апеллисиб в комбинации с фулвестрантом является препаратом выбора при ЭР+ HER2/неу-РМЖ с мутацией в гене PIK3CA. С внедрением апеллисиба не только расширились возможности нехимиотерапевтических вариантов лечения для прогностически неблагоприятной категории пациентов, но и наметилась тенденция к использованию персонализированной медицины и таргетной терапии [18]. ☺



Литература

1. Setiawan V.W., Monroe K.R., Wilkens L.R., et al. Breast cancer risk factors defined by estrogen and progesterone receptor status: the multiethnic cohort study. *Am. J. Epidemiol.* 2009; 169 (10): 1251–1259.
2. Howlader N., Altekruse S.F., Li C.I., et al. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. *J. Natl. Cancer Inst.* 2014; 106 (5).
3. Cardoso F., Senkus E., Costa A., et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). *Ann. Oncol.* 2018; 29 (8): 1634–1657.
4. Garcia-Echeverria C., Sellers W. Drug discovery approaches targeting the PI3K/Akt pathway in cancer. *Oncogene.* 2008; 27 (41): 5511–5526.
5. Hennessy B., Smith D., Ram P., et al. Exploiting the PI3K/AKT pathway for cancer drug discovery. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2005; 4 (12): 988–1004.
6. Andre F., Ciruelos E., Rubovszky G., et al. Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2019; 380: 1929–1940.
7. Rugo H.S., Lerebours F., Ciruelos E., et al. Alpelisib (ALP) + fulvestrant (FUL) in patients (pts) with PIK3CA-mutated (mut) hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC) previously treated with cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor (CDKi) + aromatase inhibitor (AI): BYLieve study results. *J. Clin. Oncol* 2020; 38 (Suppl. 15): abstr. 1006.
8. Тюляндин С.А., Артамонова Е.В., Чубенко В.А. Пикрэй – основные вопросы на старте: кого тестировать? кого лечить? как лечить? Современная онкология. 2021; 23 (1): 48–52.
9. Rugo H.S., André F., Yamashita T., et al. 324P – Alpelisib (ALP) + fulvestrant (FUL) for patients with hormone receptor-positive (HR+), HER2- advanced breast cancer (ABC): management and time course of key adverse events of special interest (AESIs) in SOLAR-1. *Ann. Oncol.* 2019; 30 (Suppl. 5): S112–S113.
10. LoRusso P.M. Inhibition of the PI3K/AKT/mTOR pathway in solid tumors. *J. Clin. Oncol.* 2016; 34 (31): 3803–3815.
11. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2012; 490 (7418): 61–70.
12. Stemke-Hale K., Gonzalez-Angulo A.M., Lluch A., et al. An integrative genomic and proteomic analysis of PIK3CA, PTEN, and AKT mutations in breast cancer. *Cancer Res.* 2008; 68 (15): 6084–6091.
13. Sobhani N., Roviello G., Corona S.P., et al. The prognostic value of PI3K mutational status in breast cancer: a metaanalysis. *J. Cell Biochem.* 2018; 119 (6): 4287–4292.
14. Andre F., Ciruelos E.M., Juric D., et al. Overall survival (os) results from SOLAR-1, a phase III study of alpelisib (ALP) + fulvestrant (FUL) for hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC). *Ann. Oncol.* 2020; 31 (Suppl. 4): S1142–S1215.
15. Rugo H.S., Lerebours F., Ciruelos E., et al. Alpelisib plus fulvestrant in PIK3CA-mutated, hormone receptor positive advanced breast cancer after a CDK4/6 inhibitor (BYLieve): one cohort of a phase 2, multicentre, open-label, non-comparative study. *Lancet Oncol.* 2021; 22 (4): 489–498.
16. Мазурина Н.В., Артамонова Е.В., Белоярцева М.Ф. и др. Консенсус по профилактике и коррекции гипергликемии у пациентов, получающих терапию препаратом алпелисиб. Современная онкология. 2020; 22 (4): 56–59.
17. Cardoso F., Paluch-Shimon S., Senkus E., et al. 5th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 5). *Ann. Oncol.* 2020; 31 (12): 1623–1649.
18. Коваленко Е.И., Артамонова Е.В. Алпелисиб как новая возможность лечения пациентов с мутацией PIK3CA. Эффективность и переносимость терапии на примере клинического случая. Медицинский совет. 2021; 4S: 103–107.

The Use of Alpelisib in Metastatic Estrogen-Receptor-Positive HER2/Neu-Negative Breast Cancer

D.Yu. Yukalchuk, D.M. Ponomarenko, T.N. Yukalchuk, S.S. Sidorova, A.V. Shevchuk, A.M. Novopashin

District Oncologic Dispensary, Irkutsk

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

The clinical case presented in the article demonstrates the effectiveness of orange in combination with fulvestrant in metastatic estrogen receptor-positive HER2/neu-negative breast cancer with a mutation in the PIK3CA gene. The resistance of hormone therapy requires the search for new therapeutic options. The results of the SOLAR-1 and BYLieve studies have shown not only the effectiveness of alpelisib, but also new types of toxicity characteristic of this therapy. At the moment, recommendations have been developed for the prevention and treatment of the most frequent adverse events, allowing the drug to be used as safely as possible. With the introduction of alpelisib, the possibilities of non-chemotherapeutic treatment options for prognostically unfavorable patients have not only expanded, but there has also been a trend towards the use of personalized medicine and targeted therapy.

Key words: metastatic breast cancer, hormone therapy, mutation in the PIK3CA gene, alpelisib, fulvestrant



XIV ВСЕРОССИЙСКИЙ
НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

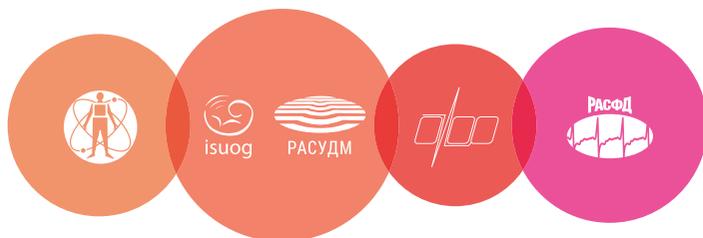
МЕДИЦИНСКАЯ ДИАГНОСТИКА 2022

24–26
МАЯ

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



Регистрация
и подробная информация
на сайте mediexpo.ru



В РАМКАХ ФОРУМА

XVI Всероссийский национальный конгресс лучевых диагностов и терапевтов «Радиология-2022»

11-й Московский международный курс под эгидой ISUOG и RASUDM
«Актуальные вопросы ультразвуковой диагностики в медицине матери и плода»

XV Юбилейная научно-практическая конференция интервенционных онкорадиологов

XIV Всероссийская научно-практическая конференция «Функциональная диагностика – 2022»

XIV Международная специализированная выставка оборудования, техники, фармпрепаратов
для диагностики заболеваний человека «МедФармДиагностика-2022»

ОРГАНИЗАТОРЫ

- ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
- ГБУЗ «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы»
- ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России
- Российская ассоциация специалистов ультразвуковой диагностики в медицине
- Российское общество рентгенологов и радиологов
- Общество интервенционных онкорадиологов
- Российская ассоциация маммологов
- АНО «Национальный конгресс лучевых диагностов»
- Российская ассоциация специалистов функциональной диагностики

По вопросам участия в научной программе
Организационный комитет национального конгресса
лучевых диагностов и терапевтов «Радиология-2022»
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)

Кафедра лучевой диагностики и терапии

radiolog@inbox.ru

+7 (499) 248-77-91, +7 (499) 248-75-07

Секретарь конференции
«Функциональная диагностика – 2022»

Анна Плясункова

+7 (925) 857-28-16

Менеджер проекта

Светлана Ранская

svetlana@mediexpo.ru

+7 (495) 721-88-66 (доб. 108)

+7 (926) 610-23-74

Участие компаний в выставке

«МедФармДиагностика-2022»

Анна Романова

romanova@mediexpo.ru

+7 (495) 721-88-66 (доб. 109)

+7 (926) 612-48-79

Регистрация участников и подача тезисов

Николай Скибин

reg@mediexpo.ru

+7 (495) 721-88-66 (доб. 111)

+7 (929) 646-51-66

Бронирование гостиниц, заказ

авиа- и ж/д билетов

Елена Лазарева

lazareva@mediexpo.ru

+7 (495) 721-88-66 (доб. 119)

+7 (926) 095-29-02

Аккредитация СМИ

Ольга Еремеева

pr@mediexpo.ru

+7 (495) 721-88-66 (доб. 125)

+7 (926) 611-23-59

Конгресс-оператор ООО «МЕДИ Экспо»

МЕДИ Экспо



Применение абемациклиба в комбинации с ингибиторами ароматазы при метастатическом гормонпозитивном HER2/neu-негативном раке молочной железы

Д.Ю. Юкальчук, Д.М. Пономаренко, Т.Н. Юкальчук, С.С. Сидорова,
А.В. Шевчук, А.М. Новопашин, С.В. Прокопчук, Г.Н. Тепикина

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

Для цитирования: Юкальчук Д.Ю., Пономаренко Д.М., Юкальчук Т.Н. и др. Применение абемациклиба в комбинации с ингибиторами ароматазы при метастатическом гормонпозитивном HER2/neu-негативном раке молочной железы. Эффективная фармакотерапия. 2021; 18 (13): 18–23.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-13-18-23

В статье представлен клинический случай, иллюстрирующий эффективность абемациклиба в комбинации с анастрозолом при метастатическом эстроген-рецептор-положительном HER2/neu-негативном раке молочной железы (РМЖ). Ингибиторы CDK4/6 изменили парадигму лечения больных гормонпозитивным HER2 метастатическим РМЖ. Благодаря способности палбоциклиба, рибоциклиба и абемациклиба отдалять и преодолевать резистентность к эндокринотерапии увеличилась эффективность лечения больных не только с впервые выявленным заболеванием, но и с эндокринорезистентным, а с учетом самостоятельной эффективности абемациклиба – и химиорефрактерным РМЖ. Комбинация ингибиторов ароматазы и абемациклиба ассоциируется с повышением эффективности лечения у наиболее прогностически неблагоприятного контингента больных.

Ключевые слова: метастатический рак молочной железы, мРМЖ, гормонотерапия, CDK4/6-ингибиторы, абемациклиб, ингибиторы ароматазы

Введение

Метастатический рак молочной железы (мРМЖ) остается практически неизлечимым заболеванием с медианой общей выживаемости (ОВ) три года и пятилетней выживаемостью около 25% [1]. 70% всех случаев РМЖ относятся к люминальному HER2-негативному подтипу, который характеризуется наличием эстрогеновых рецепторов (ЭР+) в отсутствие гиперэкспрессии HER2 (HER2-) и высокой вероятностью ответа на гормонотерапию (ГТ). В течение многих лет основным методом лечения женщин с ЭР+ HER2- мРМЖ в пре- и постменопаузе оставалась последовательная эндокринотерапия (ЭТ)

даже при наличии висцеральных метастазов (но в отсутствие висцерального криза) [2, 3]. По сравнению с химиотерапией монорежимы ГТ характеризуются значительно меньшей токсичностью и, по данным метаанализа, обеспечивают сопоставимые показатели выживаемости при несколько меньшей частоте объективного ответа (ЧОО) [4]. В подавляющем большинстве случаев опухоль демонстрирует приобретенную, а иногда и исходную гормонорезистентность, что рано или поздно приводит к неудаче лечения и прогрессированию процесса. Смена фаз клеточного цикла, равно как транскрипция и процессинг мРНК, регулируется



циклин-зависимыми киназами (cyclin-dependent kinases, CDK) – большой группой белков семейства серин-треониновых киназ, действующих совместно с белками-партнерами (циклинами). Результатом их гиперэкспрессии являются эндокринонезависимая активация клеточного цикла и пролиферация клеток [5–7].

Селективное ингибирование CDK4/6 представляется эффективным направлением в терапии мРМЖ с положительным статусом гормональных рецепторов (ГР+). Кратковременное торможение CDK4/6 приводит к обратимой остановке клеточного цикла в фазе G1 с восстановлением фосфорилирования Rb-1 и полного клеточного цикла после прекращения ингибции [8, 9].

Абемациклиб – ингибитор CDK4/6 с мощной активностью в отношении CDK4 и CDK6 при более выраженной, чем у палбоциклиба или рибоциклиба, избирательности к CDK4 [9]. Структурным основанием абемациклиба служит 2-анилин-2,4-пиримидин-[5-бензимидазол], что отличает его от палбоциклиба и рибоциклиба, основанием для молекулы которых является пиридо[2,3-d]пиримидин-7-один [9]. В отличие от остальных ингибиторов CDK4/6 абемациклиб обладает более выраженной липофильностью, активнее взаимодействует с аденозинтрифосфатом, что позволяет ему в концентрациях менее 100 нМ взаимодействовать с другими киназами, в том числе CDK9, DYRK1B, HIPK2, PIM и CaMK2δ [10].

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании III фазы MONARCH-3 оценивали эффективность и токсичность абемациклиба 150 мг два раза в сутки в комбинации с летрозолом или анастрозолом у постменопаузальных женщин с ГР+/HER2 мРМЖ в первой линии лечения. Применение абемациклиба с нестероидными ингибиторами ароматазы по сравнению с одними ингибиторами ароматазы приводило к увеличению медианы выживаемости без прогрессирования (ВБП) (28,18 и 14,76 месяца соответственно; относительный риск (ОР) 0,540; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,418–0,698; $p = 0,000002$) и ЧОО (49,7 против 37%; $p = 0,005$) в ИТТ-популяции [11]. Профиль токсичности абемациклиба отличается от профиля токсичности палбоциклиба и рибоциклиба: чаще наблюдаются диарея и повышенная усталость, а частота нейтропении и тромбоцитопении 3–4-й степени ниже. В исследовании MONARCH-3 отмена лечения в связи с побочными эффектами потребовалась в 20% случаев [12, 13].

Клинический случай

Женщина, 44 года, мать двоих детей. Наследственность по онкологическим заболеваниям не отягощена. В октябре 2019 г. появились жалобы на увеличение левой молочной железы, отек на левой руке, боль в области левой молочной железы. Пациентка обратилась к онкологу по месту жительства. При проведении маммографии выявлена первич-

но-отечная форма рака левой молочной железы. Компьютерная томография (КТ) брюшной полости и малого таза показала гепатомегалию, кисту левого яичника. В ноябре 2019 г. пациентка была направлена в онкологический диспансер.

Данные ультразвукового исследования (УЗИ): признаки поражения лимфоузлов в левой подмышечной, подключичной, шейной и надключичной областях, опухоль левой молочной железы. Цитологически в пунктате подмышечного лимфоузла слева обнаружены комплексы аденокарциномы, в пунктате из левой молочной железы – цитологическая картина аденокарциномы, в пунктате левого шейного и надключичного лимфоузлов – структуры карциномы, гистологически в опухоли левой молочной железы – инфильтративная дольковая карцинома G2. КТ грудной клетки: картина опухоли левой молочной железы, отечная форма. Подмышечная подключичная шейная слева лимфаденопатия, медиастинальная лимфаденопатия. УЗИ малого таза подтвердило наличие кисты левого яичника. Результаты гастроскопии и колоноскопии онкопатологии не показали. Иммуногистохимическое исследование опухоли левой молочной железы на парафиновых срезах: экспрессия рецепторов эстрогена – 8 баллов (интенсивное ядерное окрашивание около 99% клеток опухоли), прогестерона – 5 баллов (интенсивное ядерное окрашивание около 10% клеток опухоли). Уровень экспрессии HER2/neu – 0. Индекс пролиферативной активности по экспрессии Ki-67 – более 20%. Мутаций в гене BRCA1 и 2 не обнаружено. Установлен диагноз: рак левой молочной железы, первично-отечная форма T4bN3M1, IV стадия. Метастазы в медиастинальных, шейных и надключичных лимфоузлах слева. ЭР(+) ПР(+) HER2/neu(-).

На первом этапе лечения проведена операция – сальпинго-оофорэктомия двусторонняя с использованием видеоэндоскопических технологий. В ходе операции в брюшной полости канцероматоз не выявлен, висцеральная и париетальная брюшина без высипаний, печень с единичным очагом на границе 5–6-го сегмента до 5 мм (выполнена биопсия). Гистологически – киста левого яичника, правый без особенностей, в биоптате печени очаг гиалиноза с кальцинозом, перифокально гепатоциты с дистрофическими изменениями. Клинически выраженный болевой синдром в левой молочной железе, 5 баллов по визуальной аналоговой шкале. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов – без эффекта. Назначен трамадол 5% 2 мл внутримышечно три раза в день. Состояние по ECOG – 1.

На втором этапе назначили ингибиторы CDK4 и CDK6 в составе комбинированной терапии с ингибитором ароматазы. В январе 2020 г. начата терапия первой линии – абемациклиб 150 мг внутрь два раза в день и анастрозол 1 мг/сут ежедневно в одно и то же время. Абемациклиб принимают независимо от приема пищи, примерно в одно и то

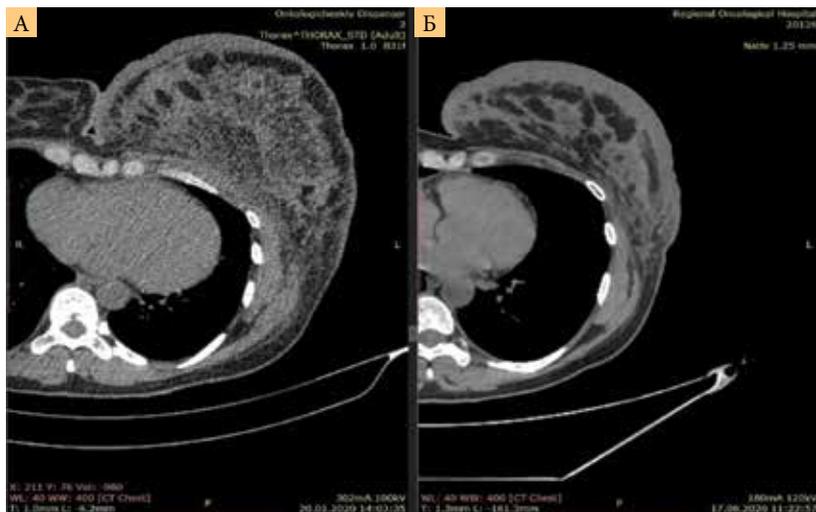


Рис. 1. Опухоль левой молочной железы, отечная форма с положительной динамикой (А – до лечения, Б – через пять месяцев терапии)

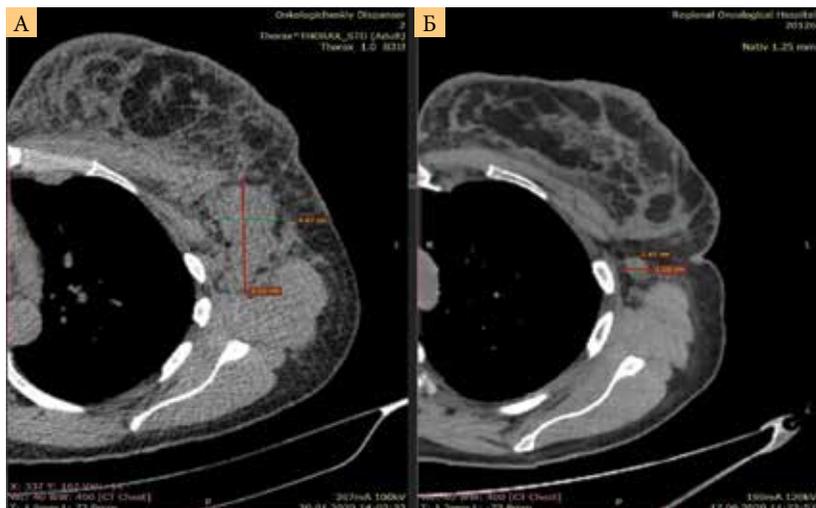


Рис. 2. Метастазы в левых подмышечных лимфоузлах с выраженной положительной динамикой (А – до лечения, Б – через пять месяцев терапии)

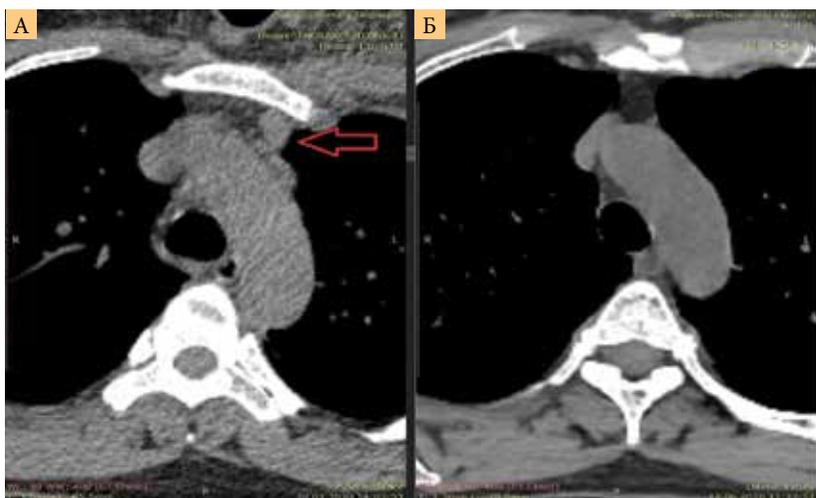


Рис. 3. Метастазы в медиастинальных лимфоузлах, полный регресс (А – до лечения, Б – через пять месяцев терапии)

же время каждый день. При возникновении рвоты или пропуске приема препарата необходимо принять следующую дозу в обычное время. Таблетку проглатывают целиком, ее не следует разжевывать, дробить или делить. Не стоит принимать поврежденные таблетки, разломанные, с трещинами или другими признаками повреждения.

С первых дней приема пациентка отмечала уменьшение болевого синдрома. С восьмого дня терапии отказалась от трамадола, принимала Кетонал по одной таблетке три раза в день. С 28-го дня лечения периодически возникала боль. При болевом синдроме пациентка принимала Кетонал. После двух с половиной месяцев терапии боль исчезла, Кетонал был отменен. Нежелательные явления: с первого по седьмой день терапии нежелательные явления отсутствовали, с восьмого дня появился жидкий стул до 6–10 раз в сутки. Пациентка принимала лоперамид по одной таблетке четыре раза в день (на фоне лоперамида частота диареи снизилась до трех раз в сутки). С 28-го дня лечения жидкий стул наблюдался до 3–5 раз в сутки. Больная принимала лоперамид по две таблетки в день (на фоне лоперамида жидкий стул один раз в сутки). Через три месяца терапии жидкого стула не отмечалось, лоперамид был отменен. Гематологические нежелательные явления: первый месяц терапии – лейкоциты 2,1–2,3, нейтрофилы 0,9–1,0, инфекции нет, терапия не назначалась; второй месяц терапии – лейкоциты 2,4–2,7, нейтрофилы 1,0–1,2, инфекции нет, терапия не назначалась; третий месяц терапии – лейкоциты 2,9–3,2, нейтрофилы 1,1–1,3, инфекции нет, терапия не назначалась. С четвертого месяца терапии нейтропения отсутствовала. Через пять месяцев лечения на контрольном обследовании КТ показала частичную регрессию опухоли по критериям RECIST 1.1. Наблюдались уменьшение размеров первичной опухоли и отека левой молочной железы (рис. 1), выраженное уменьшение метастазов в левых подмышечных лимфоузлах (рис. 2) и полный регресс метастазов в медиастинальных лимфоузлах (рис. 3).

Лечение было продолжено по прежней схеме в тех же дозах, контрольное обследование (КТ грудной клетки, брюшной полости и малого таза) проводилось каждые три месяца.

В октябре 2021 г. в плановом порядке проведен анализ на РИЗСА. Мутации не обнаружены.

На сегодняшний день пациентка жива, состояние по ECOG – 0, болевой синдром отсутствует, масса тела стабильна, продолжает прием абемациклиба и анастозола в течение 26 месяцев, нежелательных явлений нет, качество жизни сохранено, социализирована – продолжает работать.

На контрольном обследовании сохранялась частичная регрессия опухоли по критериям RECIST 1.1. Планируется продолжить терапию до прогрессирования заболевания или появления непереносимой токсичности.



Обсуждение

Представленный клинический случай иллюстрирует потенциальный благоприятный эффект в отношении отдаленных результатов лечения при использовании абемациклиба в комбинации с ингибиторами ароматазы при метастатическом ЭР+ HER2/неу-негативном РМЖ. Пациентка продолжает получать абемациклиб и анастрозол в течение 27 месяцев. Отмечается частичная регрессия опухоли.

Актуальность поиска новых препаратов для лечения гормоночувствительного РМЖ обусловлена не только высокой распространенностью этого подтипа, но и часто обсуждаемой в последнее время проблемой гормонорезистентности. Такая резистентность может быть первичной (изначальное отсутствие чувствительности опухоли к блокаде гормональных рецепторов) и вторичной. Вторичная резистентность может реализовываться как за счет мутаций гормональных рецепторов (например, ESR1), так и за счет активации других сигнальных путей. Таким образом, на данный момент существует необходимость поиска новых мишеней, блокада которых наряду с гормонотерапией позволит улучшить результаты лечения больных гормоночувствительным РМЖ. Одним из ярких примеров успешного применения комбинации ГТ и ингибитора mTOR стал эверолимус (ингибитор mammalian target of rapamycin), который улучшил результаты лечения мРМЖ, резистентного к нестероидным ингибиторам ароматазы. Комбинация эверолимуса и экземестана по сравнению с одним экземестаном достоверно увеличивает ВВП (ОР 0,43; 95% ДИ 0,35–0,54; $p < 0,001$), однако эта стратегия существенно не влияет на увеличение ОВ [14].

Настоящим прорывом в ГТ при люминальном HER2-негативном мРМЖ стало открытие механизмов регуляции клеточного цикла с участием CDK. На сегодняшний день в мире успешно завершены клинические исследования трех препаратов – палбоциклиба, рибоциклиба, абемациклиба. Абемациклиб является единственным ингибитором CDK4/6, одобренным в настоящее время для лечения ГР+/HER2- РМЖ в непрерывном режиме в виде монотерапии или комбинации с фулвестрантом или нестероидным ингибитором ароматазы [15].

В исследование II фазы MONARCH-1 были включены 132 пациентки с рефрактерным ГР+/HER2 мРМЖ с прогрессированием заболевания после предшествующей ЭТ, получившие не менее двух линий паллиативной химиотерапии (одна-две из них проводились по поводу метастатической стадии заболевания, и по крайней мере один режим включал таксаны). Абемациклиб применяли в дозе 200 мг два раза в сутки ежедневно непрерывно до прогрессирования заболевания и/или неприемлемой токсичности. В этой группе больных, получивших ранее интенсивную терапию, отмечалась существенная активность препарата: ЧОО составила 19,7% (95% ДИ 13,3–27,5), частота контроля

заболевания – 42,4%, медиана ВВП – 5,95 месяца, медиана ОВ – 22,32 месяца [16]. При назначении абемациклиба в первой и второй линиях терапии в комбинации с ЭТ результаты были лучше.

В рандомизированном исследовании III фазы MONARCH-2 с участием женщин с ГР+/HER2 мРМЖ и прогрессированием заболевания на фоне первой линии или в первые 12 месяцев после окончания (нео)адьювантной (60% популяции) ЭТ по поводу метастатического заболевания сравнивали эффективность фулвестранта, абемациклиба и плацебо. Менопаузальный статус мог быть любым, но женщинам в пре- или перименопаузе назначали агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона. В начале исследования абемациклиб назначали в дозе 200 мг два раза в сутки, но после анализа данных о безопасности доза была снижена до 150 мг два раза в сутки. При добавлении к фулвестранту абемациклиба отмечалось увеличение медианы ВВП (ОР 0,536; 95% ДИ 0,445–0,645). Медианы ВВП составили 16,9 и 9,3 месяца, трехгодичная ВВП – 29,9 и 10,1% для комбинации абемациклиба и фулвестранта и монотерапии фулвестрантом соответственно. Медиана ОВ при использовании абемациклиба/фулвестранта достигла 46,7 месяца, на фоне применения плацебо/фулвестранта – 37,3 месяца (ОР 0,757; 95% ДИ 0,606–0,945; $p = 0,01$). Улучшение ОВ было последовательным по всем факторам стратификации [12].

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании III фазы MONARCH-3 оценивали эффективность и токсичность абемациклиба 150 мг два раза в сутки в комбинации с летрозолом или анастрозолом у постменопаузальных женщин с ГР+ HER2- распространенным РМЖ в первой линии терапии. В случае проведения адьювантной ЭТ разрешалось включение больных в протокол при условии, что интервал без признаков заболевания превышал 12 месяцев после окончания адьювантной ЭТ. Главным целевым параметром сравнения эффективности лечения была ВВП, дополнительные параметры включали ОВ, объективный эффект, токсичность [17]. В группе лиц, получавших лечение, после медианы наблюдения примерно 39 месяцев обновленная ВВП составила 28,2 против 14,8 месяца (ОР 0,525; 95% ДИ 0,415–0,665) в группах абемациклиба и плацебо соответственно. Время до химиотерапии (ОР 0,513), время до второго прогрессирования заболевания (ОР 0,637) и продолжительность ответа (ОР 0,466) также статистически значимо увеличивались при добавлении абемациклиба к ингибиторам ароматазы. Польза от лечения наблюдалась во всех подгруппах, о чем свидетельствовала ЧОО, возросшая при добавлении абемациклиба к ингибиторам ароматазы. При этом максимальный эффект наблюдался у пациенток с метастазами в печени, прогестерон-рецептор-отрицательными опухолями, опухолями высокой



степени злокачественности или интервалом без лечения менее 36 месяцев.

В исследовании MONARCH-3 при добавлении абемациклиба к ингибиторам ароматазы отмечался значительный эффект во всех подгруппах, в том числе с более плохим прогнозом [18].

Активно обсуждаемым остается вопрос о выборе оптимального «эндокринного партнера» для комбинации с ингибитором CDK4/6 (ингибиторы ароматазы или фулвестрант) в первой линии. Традиционно в качестве монотерапии ингибиторы ароматазы применяются в первой линии, а фулвестрант – во второй.

Примечательно, что исследование III фазы FALCON, в котором сравнивали анастрозол и фулвестрант у пациенток с ЭР+ HER2- мРМЖ, ранее не получавших ГТ, показало увеличение ВВП в группе фулвестранта (16,6 против 13,8 месяца; ОР 0,80; $p=0,049$). Однако наибольшая польза наблюдалась у пациенток без висцеральных метастазов (медиана ВВП 22,3 против 13,8 месяца; ОР 0,59), а при их наличии преимущества фулвестранта перед анастрозолом отсутствовали [19].

Нежелательные явления при использовании абемациклиба включают диарею, повышенную усталость, нейтропению, повышение креатинина в сыворотке крови и повышение трансаминаз. Причиной роста уровня креатинина является обратимый блок тубулярной секреции креатинина вследствие подавления транспортных белков, опосредующих его секрецию из почечных канальцев в почечный фильтр.

Согласно ретроспективному анализу данных исследования MONARCH-1, повышение уровня креатинина в сыворотке крови наблюдалось у 98,5% пациентов, носило обратимый характер после отмены лечения и не влияло на клубочковую фильтрацию и функцию почек [20].

Более продолжительное последующее наблюдение в группе абемациклиба подтвердило, что диарея 1–2-й степени имела место в 72,8% случаев, началась на первом цикле у 69,1% пациенток и успешно купировалась в большинстве случаев. Нейтропения отмечалась у 43,7% пациенток, причем у 23,9% –

3–4-й степени. Если по данным промежуточного анализа у одной пациентки отмечалась фебрильная нейтропения, то ко времени окончательного анализа новых случаев подобного нежелательного явления не отмечалось. Необходимо проводить полный анализ крови до начала терапии абемациклибом и каждые две недели в течение первых двух месяцев лечения, а затем ежемесячно в течение последующих двух месяцев терапии. Приостановка приема абемациклиба или снижение дозы рекомендуется тем, у кого развивается нейтропения 3–4-й степени. При первых признаках диареи целесообразно начать принимать лоперамид и увеличить потребление жидкости. В тяжелых случаях применение абемациклиба необходимо приостановить, затем возобновить в более низкой дозе [21].

Следует отметить, что терапия абемациклибом удовлетворительно переносится и приводит к значительному увеличению ВВП и ОВ по сравнению с другими методами лечения.

Спектр нежелательных явлений в рассмотренном клиническом случае позволил сохранить качество жизни и социальный статус пациентки на протяжении всего периода лечения [22].

Заключение

Абемациклиб является представителем нового класса препаратов – ингибиторов CDK4/6. Как показали проведенные рандомизированные клинические исследования, включение абемациклиба в различные режимы гормонотерапии метастатического HER2-негативного РМЖ с экспрессией стероидных рецепторов существенно улучшает показатели выживаемости, ЧОО, его продолжительность и частоту клинической пользы. Выигрыш в отношении ВВП при добавлении абемациклиба к стандартной эндокринотерапии в первой и второй линиях отмечается во всех подгруппах, независимо от клинических характеристик, возраста, а также экспрессии молекулярных маркеров, отвечающих за развитие гормонорезистентности. В то же время нежелательные явления, связанные с приемом препарата, предсказуемы, управляемы и обратимы, что делает лечение эффективным и безопасным. ☺

Литература

1. Cardoso F., Spence D., Mertz S., et al. Global analysis of advanced/metastatic breast cancer: decade report (2005–2015). *Breast*. 2018; 39: 131–138.
2. Cardoso F., Sencus E., Costa A., et al. 4th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC4). *Ann. Oncol.* 2018; 29 (8): 1634–1657.
3. Rugo H.S., Rumble R.B., Macrae E., et al. Endocrine therapy for hormone receptor-positive metastatic breast cancer: American Society of Clinical Oncology guideline. *J. Clin. Oncol.* 2016; 34 (25): 3069–3103.
4. Wilcken N., Hornbuckle J., Ghersi D. Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003; 2: CD002747.
5. Hironaka T., Koeffler H.P. Role of the cyclin-dependent kinase inhibitors in the development of cancer. *Blood*. 1995; 86 (3): 841–854.
6. Fry D., Harvey P.J., Keller P.R., et al. Specific Inhibition of cyclin-dependent kinase 4/6 by PD 0332991 and associated antitumor activity in human tumor xenografts. *Mol. Cancer Ther.* 2004; 3 (11): 1427–1437.



7. Choi Y.J., Anders L. Signaling through cyclin D-dependent kinases. *Oncogene*. 2014; 33 (15): 1890–1903.
8. Choo J.R.-E., Lee S.-C. CDK4-6 inhibitors in breast cancer: current status and future development. *Exp. Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2018; 14 (11): 1123–1138.
9. Gelbert L.M., Cai S., Lin X., et al. Preclinical characterization of the CDK4/6 inhibitor LY2835219: *in vivo* cell cycle-dependent/independent anti-tumor activities alone/in combination with gemcitabine. *Invest. New Drugs*. 2014; 32 (5): 825–837.
10. Chen P., Lee N.V., Hu W., et al. Spectrum and degree of CDK drug interactions predicts clinical performance. *Mol. Cancer Ther.* 2016; 15 (10): 2273–2281.
11. Johnston S., Martin M., Di Leo A., et al. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *NPJ Breast Cancer*. 2019; 5: 5.
12. Sledge G.W.Jr., Toi M., Neven P., et al. The effect of abemaciclib plus fulvestrant on overall survival in hormone receptor-positive, ERBB2-negative breast cancer that progressed on endocrine therapy-MONARCH 2: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2020; 6 (1): 116–124.
13. Goetz M.P., Toi M., Campone M., et al. MONARCH 3: abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2017; 35 (32): 3638–3646.
14. Baselga J., Campone M., Piccart M., et al. Everolimus in postmenopausal hormonereceptor-positive advanced breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366 (6): 520–529.
15. Johnston S., O'Shaughnessy J., Martin M., et al. Abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer: MONARCH 3 updated results in prognostic subgroups. *Breast Cancer*. 2021; 7 (1): 80.
16. Dickler M.N., Tolane S.M., Rugo H.S., et al. MONARCH 1, a phase II study of abemaciclib, a CDK4 and CDK6 inhibitor, as a single agent, in patients with refractory HR β /HER2- metastatic breast cancer. *Clin. Cancer Res.* 2017; 23 (17): 5218–5224.
17. Бесова Н.С. Абемациклиз как оригинальный представитель циклин-зависимых киназ в лечении люминального HER2-негативного диссеминированного рака молочной железы. *Медицинский совет*. 2020; 9: 27–42.
18. Di Leo A., O'Shaughnessy J., Sledge Jr. G.W., et al. Prognostic characteristics in hormone receptor-positive advanced breast cancer and characterization of abemaciclib efficacy. *NPJ Breast Cancer*. 2018; 4: 41.
19. Robertson J.F.R., Bondarenko I.M., Trishkina E., et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2017; 388 (10063): 2997–3005.
20. Tolane S., Lam A., Mukundan S., et al. Abstract P6-15-01: analysis of renal function in MONARCH 1: a phase 2 study of abemaciclib, a CDK4 & 6 inhibitor, as monotherapy, in patients with HR+/HER2- breast cancer, after chemotherapy for metastatic breast cancer (MBC). *Cancer Res.* 2017; 77 (4S): P6-15-01.
21. Patnaik A., Rosen L.S., Tolane S.M., et al. LY2835219, a novel cell cycle inhibitor selective for CDK 4/6, in combination with fulvestrant for patients with hormone receptor positive (HR+) metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2014; 32 (suppl): abstr. 534.
22. Артамонова Е.В., Коваленко Е.И., Болотина Л.В. и др. Ингибиторы CDK4/6 в терапии метастатического рака молочной железы. Выбор оптимальной терапии эстроген-рецептор-положительного HER2-отрицательного метастатического рака молочной железы: общероссийский анализ предпочтений врачей («Прометей») – первые результаты опроса. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2020; 16 (3): 37–45.

The Use of Abemaciclib in Combination with Aromatase Inhibitors in Metastatic HR+ HER2/Neu-Negative Breast Cancer

D.Yu. Yukalchuk, D.M. Ponomarenko, T.N. Yukalchuk, S.S. Sidorova, A.V. Shevchuk, A.M. Novopashin, S.V. Prokopchuk, G.N. Tepikina

District Oncologic Dispensary, Irkutsk

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

The article presents a clinical case illustrating the effectiveness of abemaciclib in combination with anastrozole in metastatic estrogen receptor-positive HER2/neu-negative breast cancer (BC). CDK4/6 inhibitors have changed the paradigm of treatment of patients with hormone-positive HER2 metastatic BC. Thanks to the ability of palbociclib, ribociclib and abemaciclib to delay and overcome resistance to endocrine therapy, the effectiveness of treatment of patients not only with newly diagnosed disease, but also with endocrine – resistant, and taking into account the independent effectiveness of abemaciclib and chemorefractor BC has increased. The combination of aromatase inhibitors and abemaciclib is associated with an increase in the effectiveness of treatment in the most prognostically unfavorable contingent of patients.

Key words: metastatic breast cancer, hormone therapy, CDK4/6 inhibitors, abemaciclib, aromatase inhibitors



Двойная иммунотерапия в первой линии при распространенном немелкоклеточном раке легкого

Д.М. Пономаренко, Д.Ю. Юкальчук, С.С. Сидорова, Ю.А. Чапыгина

Адрес для переписки: Дмитрий Михайлович Пономаренко, ponomarenkodm@gmail.com

Для цитирования: Пономаренко Д.М., Юкальчук Д.Ю., Сидорова С.С., Чапыгина Ю.А. Двойная иммунотерапия в первой линии при распространенном немелкоклеточном раке легкого. Эффективная фармакотерапия. 2021; 18 (13): 24–28.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-13-24-28

На примере из клинической практики рассматриваются вопросы лечения распространенного немелкоклеточного рака легкого в отсутствие активирующих мутаций.

Ключевые слова: *распространенный немелкоклеточный рак легкого, двойная иммунотерапия, активирующие мутации*

Введение

Рак легкого является одной из ведущих причин смертности в структуре онкологических заболеваний как в мире [1], так и в России [2]. В Иркутской области в 2018 г. впервые рак легкого был диагностирован у 1303 человек. За тот же период от рака легкого умерло 1015 пациентов, показатели заболеваемости и смертности составили 54,05 и 42,10 на 100 тыс. населения соответственно [2, 3]. В 54% случаев диагноз был установлен на IV стадии заболевания, при этом летальность в течение года от момента установки диагноза составила 64% [3, 4]. В Иркутской области среди различных гистологических вариантов рака легкого в 2018 г. чаще встречались: плоскоклеточный рак – 47,9%, аденокарцинома – 26,3% и мелкоклеточный рак – 21,7% [3]. В США и странах Европы в структуре немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) преобладает (55%) аденокарцинома [5].

Несмотря на появление новых методов терапии метастатического НМРЛ, лечение данного заболевания остается актуальной проблемой современной онкологии. Основными задачами лечения являются увеличение продолжительности жизни больных, улучшение качества их жизни (облегчение симптомов заболевания, профилактика и лечение осложнений терапии), сбалансированность терапевтического эффекта с качеством жизни пациентов [6, 7].

Проведенные в 1990-х гг. исследования и их метаанализы убедительно показали улучшение результатов лече-

ния при распространенном НМРЛ на фоне применения химиотерапии платиносодержащими комбинациями по сравнению с поддерживающей терапией. Однако медиана общей выживаемости (ОВ) не превышала 12 месяцев, а медиана времени до прогрессирования составляла 4–6 месяцев [8, 9].

Улучшение результатов лечения стало возможным благодаря внедрению новых молекулярно-направленных препаратов (таргетной терапии), эффективных прежде всего при наличии активирующих мутаций в генах EGFR, ALK, ROS1, BRAF, RET и др. Этот перечень постоянно расширяется. Тем не менее доля пациентов без выявленных терапевтических мишеней остается очень высокой, лечение вызывает существенные трудности. Перспективные возможности в лечении пациентов НМРЛ без драйверных мутаций связаны с иммунотерапией.

Иммунотерапия ингибиторами контрольных точек уже стала стандартом лечения пациентов с распространенным НМРЛ в случае прогрессирования заболевания на фоне платиносодержащей химиотерапии. Показано увеличение эффективности в зависимости от уровня экспрессии PD-L1: чем выше экспрессия, тем больше вероятность опухолевого ответа и улучшения ОВ [11]. На сегодняшний день монотерапия ингибиторами PD-1 в отсутствие противопоказаний считается наиболее благоприятной в отношении переносимости. В соответствии с действующими клиническими рекомендациями, пембролизумаб или атезолизумаб



в монорежиме может быть использован у пациентов с высоким уровнем экспрессии PD-L1 (50% и выше) [10]. В исследовании KEYNOTE-024 пембролизумаб показал высокую эффективность при гиперэкспрессии PD-L1, продемонстрировав преимущество перед химиотерапией по показателям выживаемости без прогрессирования (ВБП), ОВ и частоты объективного ответа (ЧОО) [12]. В то же время, как показал подгрупповой анализ в исследовании KEYNOTE-042, у пациентов с уровнем экспрессии PD-L1 от 1 до 49% пембролизумаб не имеет преимуществ перед стандартной химиотерапией в аспекте выживаемости [13].

Схожие данные получены и при изучении PD-L1-ингибитора атезолизумаба в исследовании IMpower 110. Исследователи сравнивали терапию атезолизумабом и платиносодержащую химиотерапию в качестве первой линии у 572 пациентов с положительной экспрессией PD-L1 (TC1, 2, 3/IC 1, 2, 3). Показатели ОВ были значительно выше в подгруппе пациентов с PD-L1 TC3/IC3 (20,2 против 13,1 месяца; $p=0,01$). Кроме того, подтверждено отсутствие преимуществ у пациентов с промежуточным уровнем экспрессии (TC1, 2/IC1, 2) [14].

Эффективность иммунотерапии пембролизумабом в комбинации с химиотерапией в первой линии у пациентов с распространенным плоскоклеточным и неплакоклеточным НМРЛ изучали в исследованиях KEYNOTE-407 и KEYNOTE-189 соответственно. Оба исследования сходны по дизайну, в качестве конечных точек были выбраны ВБП и ОВ, а фактора стратификации – уровень экспрессии PD-L1 (< 1 против $\geq 1\%$) [15, 16]. В исследовании KEYNOTE-189 у пациентов с неплакоклеточным НМРЛ ВБП составила 9,0 месяца в группе комбинированной терапии и 4,9 месяца в группе химиотерапии, ОВ – 22,0 и 10,6 месяца соответственно.

Сходные, но более скромные результаты выявлены и в исследовании KEYNOTE-407. При плоскоклеточном НМРЛ ВБП составила 8,0 и 5,1 месяца, ОВ – 17,1 и 11,6 месяца соответственно в группах «пембролизумаб + химиотерапия» и «плацебо + химиотерапия». Эффективность лечения при добавлении пембролизумаба к химиотерапии напрямую коррелировала с уровнем экспрессии PD-L1 в обоих исследованиях. Интересно, что у пациентов с плоскоклеточным НМРЛ в исследовании KEYNOTE 407 в подгруппе PD-L1 $< 1\%$ не отмечалось преимуществ от добавления пембролизумаба к химиотерапии в отношении ОВ. У пациентов же с неплакоклеточным НМРЛ подгруппы PD-L1 $< 1\%$ подобное преимущество имело место, но эффективность была самой низкой.

Атезолизумаб продемонстрировал эффективность в комбинации с бевацизумабом и химиотерапией в исследовании IMpower 150 у пациентов с неплакоклеточным НМРЛ по сравнению с комбинациями «атезолизумаб + химиотерапия» и «бевацизумаб + химиотерапия» [17]. При этом эффективность у пациентов с низким уровнем экспрессии PD-L1 также была неудовлетворительной.

В исследовании IMpower 131 у пациентов с плоскоклеточным НМРЛ добавление атезолизумаба к химиотерапии не улучшило результаты лечения [18]. Поиск эффективных методов лечения при метастатическом НМРЛ продолжается. В данном аспекте особый интерес представляют исследования с применением комбинации двух ингибиторов контрольных точек – PD-1 и CTLA-4 (ниволумаб + ипилимумаб). В исследовании CheckMate 227 сравнивали комбинацию «ниволумаб + ипилимумаб» с двухкомпонентной химиотерапией на основе препаратов платины. В исследовании CheckMate 9LA к комбинации ниволумаба и ипилимумаба добавляли два цикла химиотерапии платиновым дуэтом, что улучшило ранний контроль заболевания.

Клинический случай

Диагноз периферического рака верхней доли правого легкого T2aN0M0 у пациента 1954 года рождения установлен в июне 2019 г. в возрасте 65 лет. Диагноз подтвержден цитологическим исследованием материала, полученного при проведении трансбронхоскопической биопсии. Заключение: комплексы клеток немелкоклеточного рака. Стаж курения около 60 пачко-лет, наличие выраженной сопутствующей патологии. На протяжении ряда лет страдает хронической обструктивной болезнью легких, бронхиальной астмой, эмфиземой легких, ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией. При оценке функциональных показателей – значительное снижение функции внешнего дыхания по рестриктивному и резко обструктивному типу, дыхательная недостаточность 2-й степени. С учетом сопутствующей патологии в качестве метода лечения выбрана стереотаксическая лучевая терапия опухоли правого легкого (разовая очаговая доза – 20 Гр, суммарная очаговая доза – 60 Гр). Выполнена в июле 2019 г. Достигнута частичная регрессия опухоли в правом легком. На протяжении двух лет осуществлялось диспансерное наблюдение (рис. 1).



Рис. 1. Мультиспиральная компьютерная томография от 26 ноября 2019 г.: картина опухоли в правом легком в процессе наблюдения после проведенной лучевой терапии



Рис. 2. МСКТ от 23 июля 2021 г.: прогрессирующая опухоль



Рис. 3. Фибробронхоскопия от 4 августа 2021 г.: прогрессирующая опухоль правого легкого с поражением верхнедолевого бронха

С июня 2021 г. отмечались ухудшение общего состояния, снижение массы тела, увеличение одышки, кашля, появление болей в грудной клетке справа. При обращении в августе 2021 г. общее состояние соответствовало ECOG 2. По результатам мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) установлено прогрессирующее опухолевое поражение, наличие периферической опухоли верхней доли правого легкого с централизацией, распространением на средостение, ростом на костальную плевру и в межреберные промежутки, увеличение медиастинальных лимфоузлов в динамике (рис. 2). При фибробронхоскопии выявлена опухоль верхней доли правого легкого с распространением на промежуточный и среднедолевой бронхи (рис. 3). Морфологическое, цитологическое, гистологическое и иммуногистохимическое исследования с использованием антител Р63 и ТТФ выявили прогрессирующее плоскоклеточное раковое поражение. Дополнительно по запросу клиницистов выполнено иммуногистохимическое исследование опухоли с использованием набора реагентов Ventana PD-L1 (SP263), Tumor proportion score (TPS) – 0. Заключение: в исследу-

емом образце опухоли бронхов справа экспрессия PD-L1 не выявлена.

На мультидисциплинарном онкологическом консилиуме опухолевый процесс признан распространенным, неоперабельным и назначена противоопухолевая иммунотерапия комбинацией препаратов ниволумаба и ипилимумаба.

8 сентября 2021 г. начата терапия комбинацией ниволумаба в дозе 3 мг/кг один раз в две недели и ипилимумаба в дозе 1 мг/кг один раз в шесть недель (рост – 170 см, масса тела – 84 кг, S – 2,0 м², индекс массы тела – 29,1 кг/м², ниволумаб – 252 мг, ипилимумаб – 84 мг на введение). По данным МСКТ при контрольном обследовании 19 ноября 2021 г., отмечалась значительная положительная динамика (рис. 4). На фоне терапии наблюдались улучшение общего состояния, уменьшение слабости, кашля, одышки, болевого синдрома, увеличение веса на 6 кг. Назначенная терапия продолжена.

Очередная контрольная МСКТ от 14 февраля 2022 г. показала нарастание положительного эффекта (рис. 5), восстановление воздушности легочной паренхимы в правом легком, уменьшение первичной опухоли и медиастинальных лимфоузлов. Эффект расценивался как частичная регрессия.

Переносимость терапии хорошая, ухудшения течения сопутствующей патологии нет. Из побочных эффектов зафиксировано снижение уровня тиреотропного гормона при нормальных показателях Т3 и Т4, не потребовавшее какого-либо вмешательства. В настоящее время терапия ниволумабом и ипилимумабом продолжается.

Обсуждение

Лечение пациентов с НМРЛ претерпевает значительные изменения. При наличии определенных драйверных мутаций используются четко прописанные



Рис. 4. МСКТ: оценка состояния опухоли через три месяца двойной иммунотерапии



Рис. 5. МСКТ: оценка состояния опухоли через шесть месяцев двойной иммунотерапии

схемы терапии. В настоящее время при немелкоклеточном неплоскоклеточном раке обязательно определяют мутации в генах EGFR, ALK, ROS1, BRAF [10]. Перечень этих мутаций постоянно расширяется. Иначе обстоят дела в ситуациях, когда драйверные мутации отсутствуют, что ассоциируется с худшим прогнозом и ограниченными возможностями лечения. В таких случаях лечение направлено на увеличение продолжительности жизни при сохранении приемлемого качества жизни. До недавнего времени лечение пациентов с НМРЛ в отсутствие драйверных мутаций нередко носило паллиативный характер. Внедрение в клиническую практику иммунотерапии изменило стандарты терапии. При выборе режима лечения необходимо исходить из варианта гистологического типа НМРЛ (аденокарцинома, плоскоклеточный рак легкого). Кроме того, неотъемлемым условием терапии является определение такого биомаркера, как экспрессия PD-L1, наличия или отсутствия противопоказаний к тому или иному методу лечения [11]. Необходимо также оценивать функциональный статус пациента, наличие сопутствующей патологии, выраженность симптомов, объем опухолевой массы и, конечно, статус курения.

Пациенты с плоскоклеточным раком легкого и низкой экспрессией PD-L1, как в представленном клиническом случае, остаются в группе наиболее неблагоприятного прогноза.

Результаты комбинированной иммунотерапии и химиотерапии в исследовании CheckMate 9LA оказались многообещающими при различных вариантах опухоли. В исследовании оценивали эффективность терапии ниволумабом и ипилимумабом в сочетании с двумя или четырьмя курсами химиотерапии. В группе двойной иммунотерапии ОВ была выше – 14,1 и 10,7 месяца (относительный риск (ОР) 0,69), причем преимущество не зависело от статуса PD-L1, а также в подгруппах пациентов с морфологией плоскоклеточного рака (ОР 0,62) и наличием метастазов в головном мозге (ОР 0,38). У больных с негативной экспрессией PD-L1 ОВ составила 16,8 месяца при комбинированном лечении и 9,8 месяца на фоне химиотерапии (ОР 0,62) [19].

В представленном клиническом случае, учитывая выраженную сопутствующую патологию и состояние пациента, мы предпочли двойную иммунную блокаду ингибиторами PD-L1 и CTLA-4 без химиотерапии. Такой вариант комбинации изучали в исследовании

CheckMate 227. В данном исследовании пациенты с уровнем PD-L1 $\geq 1\%$ (часть 1а исследования) были рандомизированы в соотношении 1/1/1 в группы ниволумаба и ипилимумаба, монотерапии ниволумабом и стандартной химиотерапии платиновым дуплетом. Пациенты с экспрессией PD-L1 $< 1\%$ вошли в часть 1b исследования, где также были рандомизированы на три группы: ниволумаба и ипилимумаба, ниволумаба в сочетании с платиновым дуплетом и только химиотерапии. Продемонстрировано преимущество комбинации ниволумаба и ипилимумаба перед химиотерапией в отношении ОВ как у пациентов с позитивной экспрессией PD-L1 (ОР 0,79), так и у больных с PD-L1 $< 1\%$ (ОР 0,62) [20].

Обновленные данные о четырехлетней выживаемости были представлены на ежегодном конгрессе ASCO в 2022 г. [21]. При минимальной продолжительности наблюдения 49,4 месяца преимущество в ОВ отмечалось независимо от гистологического подтипа (плоскоклеточный, неплоскоклеточный) и уровня экспрессии PD-L1. Это соответствует ранее опубликованным результатам.

При анализе пациентов с уровнем PD-L1 $< 1\%$ в подгруппах неплоскоклеточного рака медиана ОВ при использовании двойной иммунотерапии составила 17,5 месяца, ниволумаба и химиотерапии – 17,7 месяца, химиотерапии – 13,1 месяца, четырехлетняя выживаемость – 25, 16 и 12% соответственно. При PD-L1 $< 1\%$ и плоскоклеточной морфологии медиана ОВ при использовании двойной иммунотерапии достигла 15,9 месяца, на фоне применения ниволумаба и химиотерапии – 11,3 месяца, химиотерапии – 8,5 месяца, четырехлетняя выживаемость – 22, 7 и 5% соответственно.

Заключение

Двойная иммунотерапия ниволумабом и ипилимумабом является эффективной опцией у пациентов с НМРЛ и может применяться у ослабленных больных, пациентов с наличием сопутствующей патологии и противопоказаниями к проведению химиотерапии. Данная комбинация высокоэффективна у пациентов с плоскоклеточным раком, а также у пациентов с неплоскоклеточным и плоскоклеточным НМРЛ при низкой экспрессии PD-L1 и может назначаться в тех случаях, когда определить экспрессию PD-L1 в опухоли не представляется возможным. ☺



Литература

1. Siegel R., Miller K., Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J. Clin.* 2018; 68 (1): 7–30.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018.
3. Данные организационно-методического отделения Областного онкологического диспансера. Иркутск, 2018 // www.iood.ru.
4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018.
5. Rolfo C., Passiglia F., Ostrowski M., et al. Improvement in lung cancer outcomes with targeted therapies: an update for family physicians. *J. Am. Board Fam. Med.* 2015; 28 (1): 124–133.
6. Горбунова В.А., Артамонова Е.В., Бредер В.В. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению немелкоклеточного рака легкого. Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO. 2017; 7 (#3s2): 28–42.
7. Losanno T., Gridelli C. Safety profiles of first-line therapies for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer. *Expert Opin. Drug Saf.* 2016; 15 (6): 837–851.
8. Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ.* 1995; 311 (7010): 899–909.
9. NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26 (28): 4617–4625.
10. 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): 36–55.
11. Liu J., Li C., Seery S., et al. Identifying optimal first-line interventions for advanced non-small cell lung carcinoma according to PD-L1 expression: a systematic review and network meta-analysis. *Oncoimmunology.* 2020; 9 (1): 1746112.
12. Reck M., Rodríguez-Abreu D., Robinson A.G., et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375 (19): 1823–1833.
13. Morgensztern D. KEYNOTE-042 and the role for single agent pembrolizumab in patients with PD-L1 tumor proportion score 1–49. *J. Thorac. Dis.* 2019; 11 (Suppl. S15): S1963–S1965.
14. Herbst R.S., Giaccone G., de Marinis F., et al. Atezolizumab for first-line treatment of PD-L1-selected patients with NSCLC. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383 (14): 1328–1339.
15. Paz-Ares L., Vicente D., Tafreshi A., et al. A randomized, placebo-controlled trial of pembrolizumab plus chemotherapy in patients with metastatic squamous NSCLC: protocol-specified final analysis of KEYNOTE-407. *J. Thorac. Oncol.* 2020; 15 (10): 1657–1669.
16. Rodríguez-Abreu D., Powell S.F., Hochmair M.J., et al. Pemetrexed plus platinum with or without pembrolizumab in patients with previously untreated metastatic nonsquamous NSCLC: protocol-specified final analysis from KEYNOTE-189. *Ann. Oncol.* 2021; 32 (7): 881–895.
17. Socinski M.A., Jotte R.M., Cappuzzo F., et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378 (24): 2288–2301.
18. Jotte R., Cappuzzo F., Vynnychenko I., et al. Atezolizumab in combination with carboplatin and nab-paclitaxel in advanced squamous NSCLC (IMpower131): results from a randomized phase III trial. *J. Thorac. Oncol.* 2020; 15 (8): 1351–1360.
19. Paz-Ares L., Ciuleanu T., Cobo M., et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021; 22 (2): 198–211.
20. Hellmann M.D., Paz-Ares L., Bernabe Caro R., et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2019; 381 (21): 2020–2031.
21. Paz-Ares L.G., Ramalingam S.S., Ciuleanu T.E., et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in advanced NSCLC: 4-year outcomes from the randomized, open-label, phase 3 CheckMate 227 part 1 trial. *J. Thorac. Oncol.* 2022; 17 (2): 289–308.

First-Line Double Immunotherapy for Non-Small Cell Advanced Lung Cancer

D.M. Ponomarenko, D.Yu. Yukalchuk, S.S. Sidorova, Yu.A. Chapygina

District Oncologic Dispensary, Irkutsk

Contact person: Dmitry M. Pnomarenko, ponomarenkodm@gmail.com

Using an example from clinical practice, the issues of treatment of advanced non-small cell lung cancer in the absence of activating mutations are considered.

Key words: *non-small cell advanced lung cancer, double immunotherapy, activating mutations*

17

НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС ТЕРАПЕВТОВ



С МЕЖДУНАРОДНЫМ
УЧАСТИЕМ

МОСКВА, 12–14 ОКТЯБРЯ 2022

МЕЖДУНАРОДНЫЙ
ВЫСТАВОЧНЫЙ
ЦЕНТР
«КРОКУС ЭКСПО»



Зарегистрироваться на сайте congress.rnmot.ru

Конгресс-оператор:

KST
GROUP

000 «КСТ Групп», Москва, Научный проезд, 14Ас1
Телефон: +7 (495) 419-08-68
Электронная почта: info@kstgroup.ru





Лечение фолликулярной лимфомы

Р.А. Зуков, д.м.н.^{1, 2, 3}, Ю.В. Батухтина, к.м.н.^{1, 2}, В.А. Хоржевский, к.м.н.¹

Адрес для переписки: Руслан Александрович Зуков, zukov_rus@mail.ru

Для цитирования: Зуков Р.А., Батухтина Ю.В., Хоржевский В.А. Лечение фолликулярной лимфомы. Эффективная фармакотерапия. 2021; 18 (13): 30–33.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-13-30-33

¹ Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

² Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского

³ Сибирский научно-клинический центр ФМБА России

В статье представлен клинический случай лечения индолентной неходжкинской лимфомы (фолликулярной лимфомы) четвертой стадии в молодом возрасте с рецидивирующим течением заболевания, достижением частичного ответа и отсутствием трансформации опухоли. Перспективы лечения фолликулярной лимфомы на данный момент представляются весьма обнадеживающими.

Ключевые слова: фолликулярная лимфома, выживаемость без прогрессирования, ритуксимаб, обинутузумаб

Введение

Фолликулярная лимфома (ФЛ) является наиболее распространенной индолентной неходжкинской лимфомой (НХЛ) в западных странах с ежегодной заболеваемостью 3,4–5 случаев на 100 тыс. населения в Европе и США. Средний возраст постановки диагноза составляет 65 лет, но чаще заболевание регистрируется среди лиц молодого возраста. ФЛ относится к гетерогенным заболеваниям с разным прогнозом, на который влияют клинические, лабораторные показатели и параметры заболевания в каждом конкретном случае. Спонтанные регрессии могут возникать примерно у 5–10% пациентов. Пациенты могут изначально находиться под наблюдением, при этом большинству из них потребует терапия в среднем через три-четыре года после постановки диагноза. Приблизительно у 20% пациентов ранний рецидив наблюдается в течение двух лет после начала терапии первой линии. Таким образом, ФЛ в большинстве случаев имеет затяжное течение с множественными ремиссиями и рецидивами [1]. ФЛ характеризуется диффузной лимфоаденопатией, поражением костного мозга и спленомегалией. Экстранодальное поражение встречается реже. Цитопения считается относительно распространенной, но конституциональные симптомы лихорадки, ночной потливости и потери веса встречаются редко в отсутствие трансформации в диффузную В-крупноклеточную лимфому [2].

Клинический случай

Пациент М., 42 лет, в январе 2018 г. направлен в Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского (КККОД) с жалобами на увеличение лимфоузлов в левой надключичной, подмышечной и паховой областях. При осмотре отмечались отечность мошонки, полового члена, нижних конечностей, в паховых областях диффузно увеличенные лимфоузлы плотные, в надключичных областях справа и слева лимфоузлы до 1 см в диаметре, в подмышечных областях лимфоузлы

до 3 см конгломератами. В КККОД выполнено обследование. Рентгенография грудной клетки от 30 января 2018 г. показала наличие жидкости в плевральной полости слева до 5-го ребра. Плевральная полость дренирована, справа жидкость не определяется. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости от 22 января 2018 г. выявило асцит, очаговое образование в печени 1,1 см. Состояние пациента средней степени тяжести обусловлено двусторонним плевритом и асцитом. В анализах крови – лейкоцитоз $10,44 \times 10^9/\text{л}$ (норма $4-9 \times 10^9/\text{л}$), повышение уровня креатинина до 119 мкмоль/л (норма 61–106 мкмоль/л), снижение уровня общего белка крови до 52,5 г/л (норма 64–83 г/л). 1 февраля 2018 г. выполнена инцизионная биопсия лимфоузла надключичной области слева. В отношении удаленных лимфатических узлов проведены рутинное гистологическое исследование, иммуногистохимическое исследование с панелью антител: CD3, CD20, CD21, CD23, CD5, Cyclin D1, bcl2, bcl6, Ki67, MUM1, CD10. В отношении материала, полученного при отсроченной эксцизионной биопсии, дополнительно осуществлены цитогенетические (FISH) исследования с оценкой реаранжировки генов c-MYC (8q24), BCL2 (18q21), BCL6 (3q27), IGH (14q32).

При гистологическом исследовании биоптата лимфоузла, полученного при эксцизии в 2018 г., отмечались следующие изменения. Рисунок гистологического строения лимфоузла стерт за счет нодулярной пролиферации опухолевых клеток с цитологическими характеристиками centrocyta с примесью единичных центробластов. Нодулярные структуры без отчетливой зоны мантии, варибельной формы и размеров, с различной плотностью расположения. При иммуногистохимическом исследовании – ко-экспрессия клетками, образующими фолликулярные структуры: мембранно CD20, ядерно bcl6, цитоплазматически интенсивно bcl2. Экспрессия интерфолликулярными Т-лимфоцитами CD3 и CD5. В основе опухолевых нодулей определяется организованная сеть фолликулярных дендритных клеток.



Гистиоцитами и эндотелиоцитами экспрессируется Cyclin D1. Индекс пролиферации опухолевых клеток по экспрессии ядерного белка Ki67 – 10–15%. На основании проведенного исследования установлен диагноз фолликулярной лимфомы (цитологический тип 1) с фолликулярным типом роста (рис. 1).

Установлен диагноз: фолликулярная лимфома четвертой стадии (цитологический тип 1) с фолликулярным типом роста, поражением надключичных, подмышечных, паховых лимфоузлов, асцит, двусторонний плеврит, промежуточный риск по FLIP1.

С 19 февраля по 22 июня 2018 г. в КККОД проведено шесть курсов R-СНОР в первой линии терапии. Далее пациент получил два курса ритуксимаба 700 мг один раз в 21 день в монорежиме. После лечения выполнено контрольное обследование. По данным ПЭТ-КТ (позитронно-эмиссионная томография – компьютерная томография) от 19 ноября 2018 г. выявлена метаболическая активность радиофармпрепарата в участках уплотнения корня брыжейки и брыжейки поперечно-ободочной кишки, в подмышечных и паховых лимфоузлах с обеих сторон.

С учетом частичного ответа была начата поддерживающая терапия ритуксимабом один раз в два месяца. Через шесть месяцев выполнено контрольное обследование. По данным ПЭТ-КТ с введением фтордезоксиглюкозы (ФДГ) от 5 февраля 2020 г., генерализованное поражение шейно-надключичных, забрюшинных, подвздошных лимфоузлов, тотальный гидроторакс справа.

ПЭТ-КТ-картина расценена как прогрессирование заболевания. С 28 февраля по 12 июня 2020 г. пациенту в рамках терапии второй линии проведено шесть курсов по схеме R-СНОР, с 2 июля 2020 г. – два курса ритуксимаба в монорежиме. После лечения проведен контрольный осмотр. ПЭТ-КТ с ФДГ от 27 августа 2020 г. показала положительную динамику – уменьшение размеров и метаболической активности поражения лимфоузлов, частичный ответ. В сентябре 2020 г. пациент получил консультацию с помощью средств телемедицины ФГБУ «НМИЦ гематологии». Рекомендовано проведение двух курсов R-ДНАР с целью консолидации. С 12 октября по 6 ноября 2020 г. проведено два курса по схеме R-ДНАР. В декабре 2020 г. выполнено контрольное обследование. Данные ПЭТ-КТ с ФДГ от 8 декабря 2020 г.: по сравнению с исследованием от 27 августа 2020 г. динамика положительная – регресс пораженных лимфоузлов, полный ответ. С декабря 2020 г. пациенту повторно проведены телемедицинские консультации ФГБУ «НМИЦ гематологии» для решения вопроса о тактике лечения. Во время консультаций осуществлен пересмотр гистосканов, морфологический диагноз подтвержден. С учетом морфологической картины опухоли (при пересмотре материала в ФГБУ «НМИЦ гематологии» картина фолликулярной лимфомы 1–2-го цитологического типа с фолликулоподобным ростом), положительной динамики после двух курсов R-ДНАР и гипоплазии костного мозга рекомендована поддерживающая терапия. С 1 апреля 2021 г. в КККОД проведено четыре курса поддерживающей терапии. В октябре 2021 г. пациенту выполнено контрольное обследование. ПЭТ-КТ с ФДГ от 11 октября 2021 г. по сравнению с исследованием от 28 июня 2021 г. показала отрицательную динамику (рис. 2).

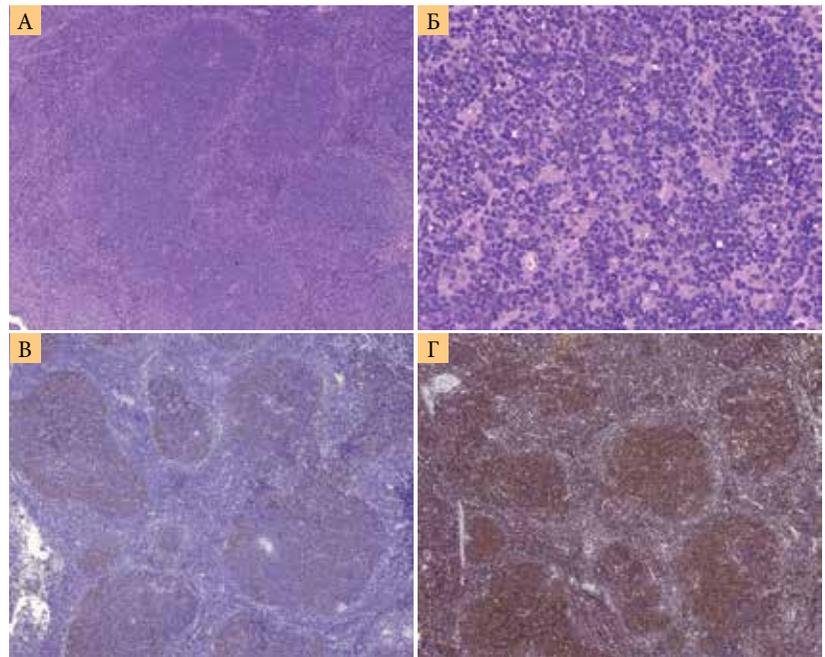


Рис. 1. Результаты иммуногистохимического исследования лимфатического узла 2018 г. (А, Б – опухолевые клетки формируют нодулярные пролифераты, образованные клетками с цитологическими чертами центроцита. В – клетки опухоли экспрессируют *bcl6*. Г – экспрессия *bcl2* клетками опухоли. Увеличение: А, В, Г – 200-кратное, Б – 400-кратное. Окраска: А, Б – гематоксилином и эозином, В, Г – иммуногистохимическая реакция с антителами *bcl2* и *bcl6* соответственно)

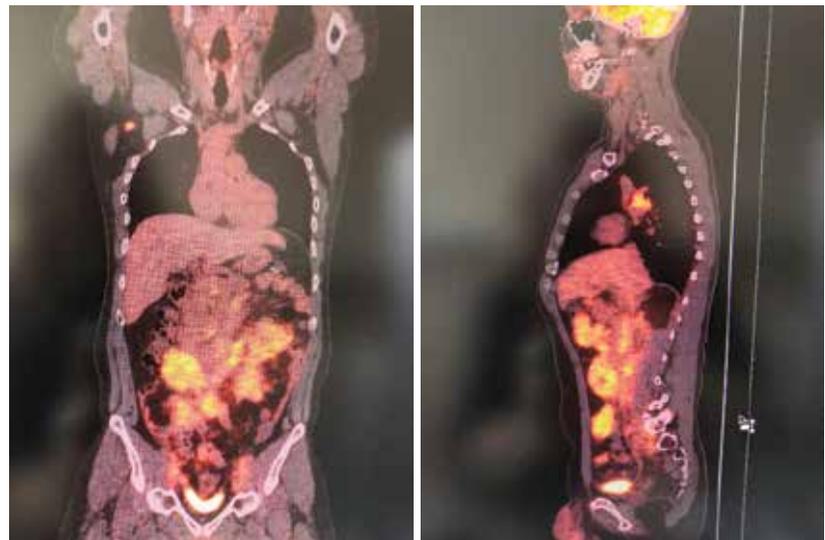


Рис. 2. Результаты ПЭТ-КТ с ФДГ от 11 октября 2021 г. Патологическая гиперметаболическая активность в единичном подчелюстном лимфоузле слева – SUV max 3,8, сцинтиграфический диаметр 10 мм, в единичном подмышечном лимфоузле справа SUV max 6,1, сцинтиграфический диаметр 11 мм, в бронхо-пульмональных лимфоузлах справа и слева SUV max 5,4, сцинтиграфический диаметр 15 мм, в конгломератах забрюшинных парааортальных и парааортальных лимфоузлов SUV max 7,38, в конгломератах брыжеечных лимфоузлов SUV max до 10,10 (было 9,27), в наружных подвздошных лимфоузлах справа и слева SUV max 6,45

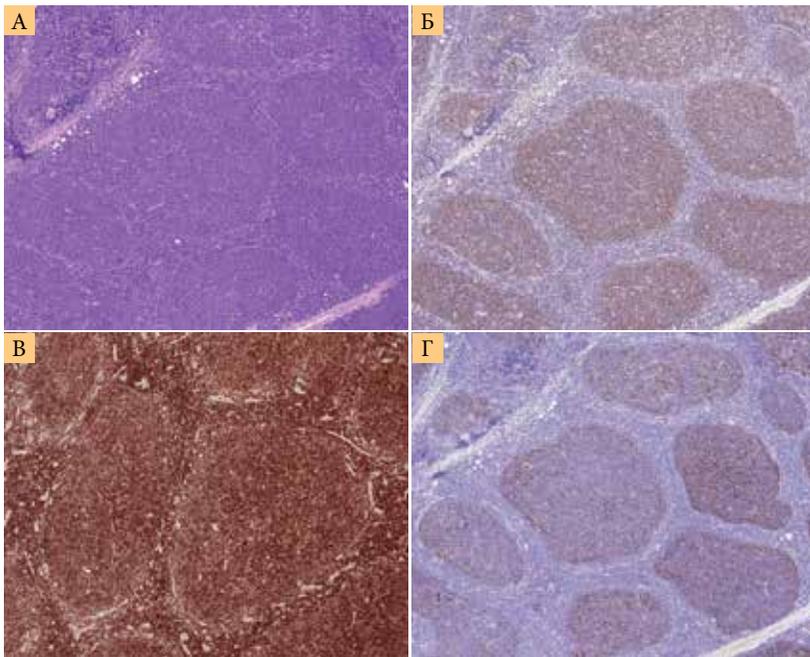


Рис. 3. Результаты иммуногистохимического исследования лимфатического узла, удаленного в 2021 г. (А – опухолевые клетки формируют нодулярные пролифераты, образованные клетками с цитологическими чертами centrocyta. Б – клетки опухоли экспрессируют bcl6. В – экспрессия bcl2 клетками опухоли. Г – организованная сеть фолликулярных дендритных клеток, экспрессирующих CD21. 200-кратное увеличение. Окраска: А – гематоксилином и эозином, Б, В, Г – иммуногистохимическая реакция с антителами bcl6, bcl2, CD21 соответственно)

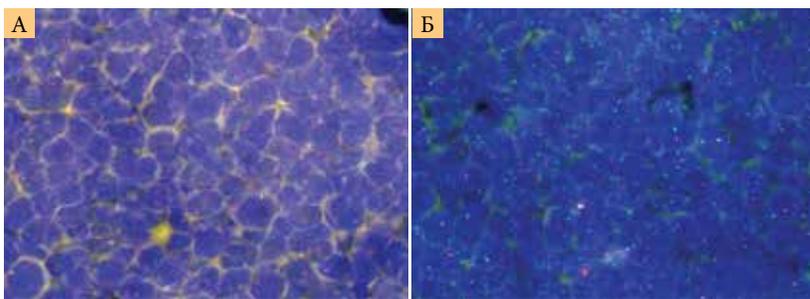


Рис. 4. Цитогенетическое исследование (А – реаранжировка гена bcl2 (18q21) обнаружена в 80% клеток (nuc ish (3'bcl2, 5'bcl2)x2 (3'bcl2sep5'bcl2x1) [42/50]). Б – реаранжировка гена IGH (14q32) обнаружена в 84% клеток (nuc ish;(IgHC, IgHV)x2 (IgHCsepIgHVx1)[42/50])

Учитывая возможность трансформации фолликулярной лимфомы, 9 ноября 2021 г. в КККОД выполнили биопсию лимфоузла верхней трети шеи слева с целью подтверждения рецидива заболевания. При исследовании лимфатического узла, удаленного в 2021 г., иммуноморфологическая картина в целом соответствовала наблюдавшейся в 2018 г. Рисунок гистологического строения лимфатического узла небольших размеров изменен за счет нодулярной пролиферации клеток с преимущественно centrocytarными цитологическими характеристиками и наличием единичных centroblasts. Опухолевые клетки экспрессируют CD20, bcl6, bcl2, CD10 и не экспрессируют Cyclin D1, MUM1, CD3. Ki67 – до 20%. В основе опухолевых фолликулов определя-

ется оформленная сеть фолликулярных дендритных клеток, экспрессирующих CD21, CD23 (рис. 3). На основании результатов исследования установлен диагноз фолликулярной лимфомы, цитологический тип 1–2.

При цитогенетическом исследовании реаранжировка гена IGH (14q32) обнаружена в 84% опухолевых клеток, гена BCL2 (18q21) – в 80% опухолевых клеток (рис. 4). Реаранжировки генов c-MYC (8q24) и BCL6 (2q27) не выявлены. Рецидив заболевания подтвержден. Согласно международным клиническим рекомендациям NCCN 2020 [3], пациенту начали терапию по схеме «обинутузумаб + бендамустин».

Обсуждение

Фолликулярная лимфома относится к индолентным лимфомам, однако течение заболевания и прогноз у пациентов могут значительно отличаться. Клиническая агрессивность опухоли увеличивается с количеством centroblasts, согласно цитологическому типу фолликулярной лимфомы от 1 до 3. Важными факторами, негативно влияющими на исход заболевания, признаны возраст старше 60 лет, третья или четвертая стадии, число вовлеченных лимфатических зон (более четырех), повышенный уровень лактатдегидрогеназы и уровень гемоглобина ниже 120 г/дл, объединенные в шкалу FLIPI. Кроме того, к факторам неблагоприятного прогноза относятся наличие определенных генетических поломок (делеция TP53) и высокая опухолевая нагрузка по критериям GELF (любой конгломерат лимфоузла более 7 см, три или более очага диаметром свыше 3 см, наличие В-симптомов, спленомегалия, симптомы сдавления, плевральный или перитонеальный выпот, лимфоцитоз и нейтропения). В рассматриваемом случае у пациента определена фолликулярная лимфома низкого грейда (цитологического типа) – 1, TP53-делеция не обнаружена. В то же время у пациента выявлены два из пяти факторов риска по шкале FLIPI, что позволяло отнести его к группе промежуточного риска с прогнозом двухлетней общей выживаемости (ОВ) 92% и двухлетней безрецидивной выживаемости 70%. Терапия была начата безотлагательно. Пациент достаточно быстро прогрессировал на терапии первой линии по схеме R-CHOP. Несмотря на эффективность лечения на основе комбинации ритуксимаба и химиотерапии в случае индолентных НХЛ, в том числе ФЛ, значительная часть пациентов становятся устойчивыми к лечению или возникает рецидив заболевания. Для улучшения беспрогрессивной выживаемости и соответственно прогноза пациентов непрерывно идет поиск наиболее эффективных вариантов терапии первой линии. В 2017 г. были опубликованы результаты прямого сравнительного слепого рандомизированного исследования обинутузумаба и ритуксимаба в комбинации с химиотерапией в первой линии терапии ФЛ с последующей моноиммунотерапией в поддержке с участием 1202 пациентов (GALLIUM). Обинутузумаб – первое гликоинженерное гуманизированное анти-CD20-моноклональное антитело 2-го типа. Показано, что комбинация обинутузумаба и химиотерапии с последующей поддержкой позволяет на 34% снизить риск рецидива, прогрессирующего или смерти по сравнению со схемами иммунохимиотерапии и поддержкой на основе ритуксимаба. К сожалению, на момент постановки диагноза данному пациенту в 2018 г. схемы лечения ФЛ в первой линии терапии с обинутузумабом



не входили в российские клинические рекомендации. Эта опция появилась в отечественных рекомендациях в 2020 г. Однако в большинстве случаев заболевание прогрессирует. В связи с этим требуется эффективная последующая терапия. Применение обинутузумаба в комбинации с химиотерапией у пациентов, рефрактерных к ритуксимабу, позволяет достигать ответа в 93–98% случаев. На данный момент, согласно международным рекомендациям NCCN 2020 [3], одной из предпочтительных схем лечения второй и последующих линий терапии является схема «обинутузумаб + бендамустин». В открытом рандомизированном исследовании III фазы GADOLIN сравнивали эффективность и безопасность индукции комбинации обинутузумаба и бендамустина с последующей поддерживающей терапией обинутузумабом и только индукцией бендамустином. Показано, что при медиане наблюдения 31,8 месяца медиана выживаемости без прогрессирования (ВВП) в группе обинутузумаба и бендамустина была выше, чем в группе бендамустина, – 25,8 и 14,1 месяца соответственно. В группе обинутузумаба и бендамустина риск прогрессирования или смерти снизился на 43%, отмечалась также польза от лечения в отношении ОВ, риск смерти снизился на 33% [4].

В последующих линиях изучали несколько новых препаратов. Некоторые из них продемонстрировали обнадеживающие результаты в монорежиме или комбинации. Леналидомид – иммуномодулирующий агент. В иссле-

довании III фазы AUGMENT пациенты были разделены на две группы. Пациенты первой группы получали леналидомид в комбинации с ритуксимабом, пациенты второй – плацебо в комбинации с ритуксимабом. Леналидомид способствовал значительному повышению ВВП – 39,4 против 25,3 месяца [5]. В исследовании II фазы GALEN отмечалась эффективность комбинации обинутузумаба и леналидомида при рецидивирующей ФЛ: через два года бессобытийная выживаемость составила 62,3%, ВВП – 64,7%, ОВ – 86,9%. В отличие от ритуксимаба обинутузумаб усиливает антителозависимую клеточную цитотоксичность, фагоцитоз и прямое уничтожение В-клеток [6]. Персонализированный подход к лечению пациентов с ФЛ основан на биологии заболевания, характеристиках пациента и других факторах. В настоящее время появляются данные исследований I/II фазы нового класса моноклональных антител, применяемых при НХЛ, – биспецифических моноклональных антител, которые одновременно связывают CD20-рецепторы В-клеток и CD3-рецепторы Т-клеток, вызывая опосредованное Т-клетками уничтожение опухолевых В-лимфоцитов. В частности, новое биспецифическое моноклональное антитело мосунетузумаб в монотерапии показало стойкий полный ответ у больных с рефрактерными и рецидивирующими НХЛ, включая фолликулярную лимфому [7]. Таким образом, перспективы в лечении ФЛ на данный момент представляются весьма обнадеживающими. ☺

Литература

1. Matasar M., Stefano L., Barr P., et al. Follicular lymphoma: recent and emerging therapies, treatment strategies, and remaining unmet needs. *Oncologist*. 2019; 24 (11): 1236–1250.
2. Freedman A. Follicular lymphoma: 2020 update on diagnosis and management. *Am. J. Hematol.* 2020; 95 (10): 316–327.
3. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf
4. Bruce D., Chua N., Mayer J., et al. Overall survival benefit in patients with rituximab refractory indolent non-Hodgkin lymphoma who received obinutuzumab plus bendamustine induction and obinutuzumab maintenance in the GADOLIN study. *J. Clin. Oncol.* 2018; 36 (22): 2259–2266.
5. Dada R. Diagnosis and management of follicular lymphoma: a comprehensive review. *Eur. J. Haematol.* 2019; 103 (10): 152–163.
6. Marcus R., Davies A., Ando K., et al. Obinutuzumab for the first-line treatment of follicular lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377 (14): 1331–1344.
7. Budde L., Assouline S., Sehn L., et al. Single-agent mosunetuzumab shows durable complete responses in patients with relapsed or refractory B-cell lymphomas: phase I dose-escalation study. *J. Clin. Oncol.* 2021; 40 (5): 481–491.

Treatment of Follicular Lymphoma

R.A. Zukov, PhD, Prof.^{1,2,3}, Yu.V. Batukhtina, PhD^{1,2}, V.A. Khorzhevsky, PhD¹

¹ V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University

² A.I. Kryzhanovskiy Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary

³ Siberian Scientific and Clinical Center of the FMBA of Russia

Contact person: Ruslan A. Zukov, zukov_rus@mail.ru

The article presents a clinical case of treatment of indolent non-Hodgkin's lymphoma (follicular lymphoma) stage IV at a young age with a relapsing course of the disease with a partial response and no tumor transformation. The prospects for the treatment of follicular lymphoma at the moment are very interesting and quite encouraging.

Key words: follicular lymphoma, progression-free survival, rituximab, obinutuzumab



¹ Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

² Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского

³ Сибирский научно-клинический центр ФМБА России

Монотерапия ибрутинибом при В-клеточной лимфоме экстранодальной маргинальной зоны

Ю.В. Батухтина, к.м.н.^{1,2}, Р.А. Зуков, д.м.н., проф.^{1,2,3}

Адрес для переписки: Руслан Александрович Зуков, zukov_rus@mail.ru

Для цитирования: Батухтина Ю.В., Зуков Р.А. Монотерапия ибрутинибом при В-клеточной лимфоме экстранодальной маргинальной зоны. Эффективная фармакотерапия. 2021; 18 (13): 34–37.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-13-34-37

В статье представлен клинический случай лечения орбитальной В-клеточной лимфомы экстранодальной маргинальной зоны. Данный клинический случай демонстрирует безопасность и эффективность монотерапии ибрутинибом у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной лимфомой маргинальной зоны, что ранее было подтверждено в исследовании PCYC-1121. Результаты исследования и клиническая практика свидетельствуют в поддержку применения монотерапии ибрутинибом в качестве альтернативы химиотерапии в указанной популяции пациентов при благоприятном соотношении «польза – риск» и удобной схеме приема – один раз в сутки.

Ключевые слова: лимфома маргинальной зоны, ибрутиниб, полный ответ

Введение

Обновленная версия классификации В-клеточных лимфом маргинальной зоны (ЛМЗ) Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) включает экстранодальные ЛМЗ, ЛМЗ селезенки с ворсинчатыми лимфоцитами или без них, узловую ЛМЗ с моноцитοидными В-клетками или без них. Указанные три группы ЛМЗ характеризуются специфическими диагностическими критериями, различными генетическими особенностями, клиническими проявлениями и подходами к лечению [1].

Подавляющее большинство орбитальных лимфом имеют В-клеточное происхождение (97%). Из них наиболее распространенным подтипом считается В-клеточная лимфома экстранодальной маргинальной зоны (59%). За ней следует диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (23%), затем фолликулярная лимфома (9%) и лимфома из мантийных клеток (5%). Орбитальная лимфома – заболевание преимущественно пожилых людей. Гистопатологический подтип и клиническая стадия заболевания являются наилучшими предикторами прогноза и исхода заболевания. Лимфомы низкой степени злокачественности, такие как экстранодальная В-клеточная лимфома маргинальной зоны и фолликулярная лимфома, имеют хороший прогноз. В то же время лимфомы высокой степени злокачественности (диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома

и лимфома из мантийных клеток) ассоциируются с плохим прогнозом [2].

Клинический случай

В мае 2019 г. пациента после лечения в офтальмологическом отделении клиники микрохирургии глаза в Красноярске, где 24 апреля ему были выполнены орбитотомия, трансконъюнктивное удаление новообразования левой орбиты, направили в Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского (КККОД). Гистологический анализ № 9195: картина подозрительна в отношении лимфомы, рекомендовано иммуногистохимическое исследование (ИГХ). По данным ИГХ, опухолевые клетки обнаруживают мономорфную мембранную экспрессию CD20. В основе предшествовавших фолликулов определяются скопления клеток, экспрессирующих bcl6, разрозненная сеть фолликулярных дендритных клеток, экспрессирующих CD23. Интерфолликулярно распределенные Т-клетки экспрессируют CD5. Cyclin D1 экспрессирован гистиоцитами, эндотелиоцитами. Иммунофенотип соответствует нодальной В-клеточной лимфоме маргинальной зоны. В КККОД проведено комплексное обследование. Установлен диагноз: В-клеточная лимфома маргинальной зоны бульбарной конъюнктивы с прорастанием в левую орбиту III. Рекомендовано проведение полихимиотерапии и позитронно-эмиссионной



томографии, совмещенной с рентгеновской компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), с введением фтордезоксиглюкозы (ФДГ). Данные ПЭТ/КТ с ФДГ от 15 июля 2019 г. показали признаки лимфопролиферативного заболевания с метаболически активным поражением левой глазницы, шейных, надключичных лимфоузлов справа, паховых слева, мягких тканей грудной стенки, спины и бедер.

С 24 июля по 12 ноября в КККОД пациенту провели шесть курсов по схеме R-СНОР. В ноябре 2019 г. выполнено контрольное обследование для оценки динамики лечения. Результаты ПЭТ/КТ от 26 ноября 2019 г.: признаки лимфопролиферативного заболевания с полным метаболическим ответом (1 балл). Рекомендовано продолжить терапию ритуксимабом 750 мг внутривенно капельно каждые три недели. С 2 декабря 2019 г. проведено два курса монотерапии ритуксимабом 750 мг внутривенно. 27 декабря врачебным консилиумом КККОД принято решение о динамическом наблюдении.

В марте 2020 г. выполнен контрольный осмотр. ПЭТ/КТ от 11 марта: признаки лимфопролиферативного заболевания с полным метаболическим ответом (1 балл). Рекомендовано динамическое наблюдение.

В марте 2021 г. пациент обратился в КККОД с жалобами на повышенную утомляемость. По данным мультиспиральной КТ лицевого черепа, выявлено объемное образование левой орбиты. 24 марта выполнено контрольное обследование – ПЭТ/КТ: метаболическая активность радиофармпрепарата в образовании левой орбиты, в единичном субпекторальном лимфатическом узле справа, расценена как проявление основного заболевания. По сравнению с результатами от 11 марта 2020 г. динамика отрицательная (рис. 1).

В марте 2021 г. проведена телемедицинская консультация в Национальном медицинском исследовательском центре (НМИЦ) гематологии для решения вопроса о дальнейшей тактике лечения. Рекомендованы терапия ибрутинибом 560 мг внутрь ежедневно и пересмотр гистосканов в НМИЦ гематологии. Пересмотр гистосканов проведен дважды. При первом пересмотре рекомендовано выполнить ИГХ с расширением панели антител с маркерами герминального происхождения (HGAL, CD10), ИГХ пролиферативной активности по экспрессии Ki-67, что и было сделано в КККОД. Во время второго пересмотра гистосканов в сканированных препаратах субстрата лимфомы из клеток маргинальной зоны с увеличенным количеством крупных клеток с экстраодальной локализацией данных в пользу трансформации в диффузную В-крупноклеточную лимфому не обнаружено.

С мая 2021 г. пациент получает терапию ибрутинибом 560 мг внутрь ежедневно.

В октябре 2021 г. выполнено контрольное обследование. ПЭТ/КТ от 11 октября – без существенной динамики по сравнению с результатами от 24 марта 2021 г., DS = 4 (рис. 2).

Пациент находится под динамическим наблюдением кардиолога по месту жительства, состояние стабильное. Электрокардиограмма (ЭКГ) от 13 октября 2021 г.: ритм синусовый, частота сердечных сокращений (ЧСС) – 57 ударов в минуту, признаки гипертрофии левого желудочка.

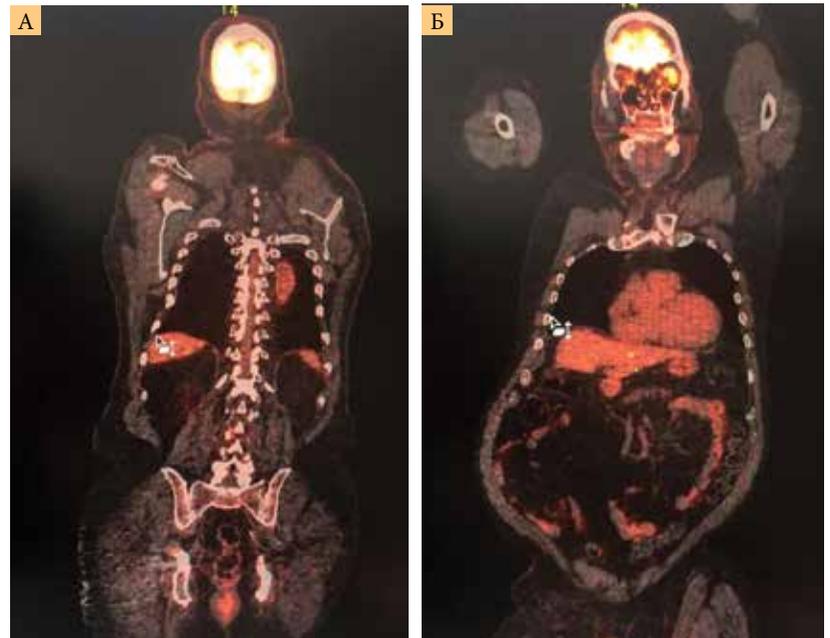


Рис. 1. Результаты ПЭТ/КТ от 24 марта 2021 г.: А, Б – определяется патологическая гиперметаболическая активность радиофармпрепарата в образовании левой орбиты – SUV max 11,47, сцинтиграфический размер 30 × 18 × 14 мм, в единичном субпекторальном лимфатическом узле справа SUV max 4,00, сцинтиграфический размер 8 мм по короткой оси

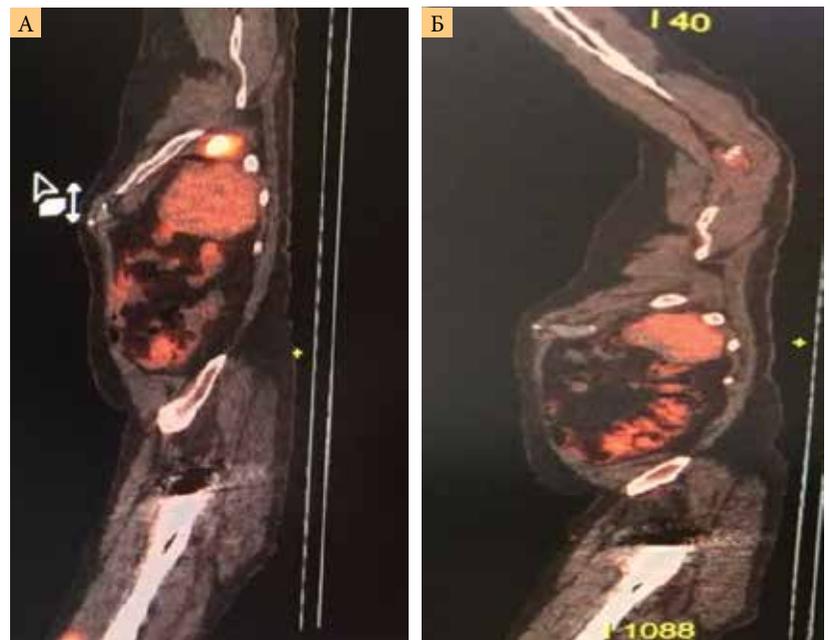


Рис. 2. Результаты ПЭТ/КТ от 11 октября 2021 г.: А, Б – метаболическая активность радиофармпрепарата в единичном субпекторальном лимфатическом узле справа расценена как проявление основного заболевания. DS = 4

Эхокардиография (ЭхоКГ) от 13 октября 2021 г.: стенки аорты уплотнены, кальциноз 1-й степени кольца и створок аортального клапана, кольца митрального клапана, аневризма корня аорты (50 мм), аортальная недостаточность 2-й степени, восходящий отдел аорты



Рис. 3. Результаты ПЭТ/КТ от 9 марта 2022 г.: А, Б – патологической гиперметаболической активности не выявлено, в том числе в левой глазнице

расширен до 42 мм, дуга 36 мм, митральная и трикуспидальная недостаточность 1-й степени, полости левого желудочка, левого предсердия, правого предсердия расширены, стенки левого желудочка гипертрофированы, систолическая функция левого желудочка сохранена, фракция выброса по Симпсону 62%, диастолическая функция левого желудочка нарушена по первому типу, зон гипоакинезии не выявлено.

Консультация кардиолога по месту жительства 14 октября 2021 г.: абсолютных противопоказаний для проведения химиотерапии со стороны сердечно-сосудистой системы в настоящее время нет.

Терапия ибрутинибом продолжена.

В марте 2022 г. выполнен контрольный осмотр.

ПЭТ/КТ с ФДГ от 9 марта 2022 г.: участков патологической гиперметаболической активности не выявлено, по сравнению с данными от 11 октября 2021 г. динамика положительная (рис. 3).

В феврале 2022 г. контрольный осмотр кардиолога по месту жительства.

ЭКГ от 28 февраля 2022 г.: ритм синусовый, ЧСС – 62 удара в минуту, признаки гипертрофии левого желудочка, атриовентрикулярная блокада 1-й степени.

ЭхоКГ от 28 февраля 2022 г.: склероз аорты с аневризматическим расширением корня восходящего отдела аорты, кальциноз кольца аортального клапана, створок 1-й степени, увеличение левого предсердия, левого желудочка, симметричная гипертрофия межжелудочковой перегородки, задней стенки левого желудочка, кальциноз кольца митрального клапана, створок 1-й степени, зоны гипоакинезии не выявлено, сократительная способность левого желудочка удовлетворительная, легочная гипертензия начальная.

Консультация кардиолога по месту жительства от 28 февраля 2022 г.: абсолютных противопоказаний для проведения химиотерапии со стороны сердечно-сосудистой

системы в настоящее время нет. Терапия ибрутинибом продолжена.

Обсуждение

Лимфома маргинальной зоны – это медленно развивающееся злокачественное В-клеточное заболевание крови. Заболевание отличается вялотекущим характером. Продолжительность жизни пациентов после установления диагноза может составлять несколько лет. Медиана общей выживаемости для экстранодальной ЛМЗ превышает 12 лет, для нодальной формы и ЛМЗ селезенки – 8 лет [3].

Схемы первой линии терапии ЛМЗ включают монотерапию антителами к CD20 (ритуксимаб), химиотерапию R-СНОР и комбинированную химиоиммунотерапию (ритуксимаб + бендамустин) [4]. У большинства пациентов после первой линии лечения отмечается рецидив. До настоящего времени единственным способом лечения при рецидивирующем течении заболевания оставалось повторное применение тех же препаратов. Однако кумулятивная токсичность, особенно при использовании алкилирующих препаратов, может привести к повреждению стволовых клеток, развитию миелодисплазии и острого миелолейкоза с неблагоприятным прогнозом. Расчетная частота миелодисплазии или острого миелолейкоза, связанных с лечением, варьируется от 1 до 6% в течение 20 лет наблюдения после традиционной химиотерапии.

Тирозинкиназа Брутона (ТКБ) – ключевой компонент сигнального пути рецепторов В-клеток. Генетические мутации ТКБ приводят к формированию иммунодефицита, характеризующегося отсутствием зрелых В-лимфоцитов, а именно X-сцепленной агаммаглобулинемии (агаммаглобулинемия Брутона). Предполагалось, что ингибирование сигнального пути рецепторов В-клеток будет обладать терапевтическим эффектом при злокачественных В-клеточных заболеваниях за счет подавления миграции, пролиферации и выживаемости опухолевых клеток.

Ибрутиниб – ингибитор ТКБ (один раз в сутки) одобрен в США для лечения пациентов с ЛМЗ, которым необходима системная терапия и которые ранее получали не менее одной линии лечения на основе антител к CD20. В многоцентровом открытом нерандомизированном исследовании II фазы PCYC-1121 (NCT01980628) оценивали эффективность и безопасность монотерапии ибрутинибом у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ЛМЗ. Результаты исследования II фазы PCYC-1121 применения ибрутиниба у ранее леченных пациентов с ЛМЗ продемонстрировали эффективность и безопасность монотерапии ибрутинибом у пациентов со всеми подтипами ЛМЗ (экстранодальной лимфомой лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками, нодальной и ЛМЗ селезенки). PCYC-1121 – одно из самых масштабных проспективных исследований у пациентов с распространенной стадией ЛМЗ. По данным независимых экспертов, по истечении медианы наблюдения 19,4 месяца (первичный анализ) частота общего ответа (ЧОО) составила 48%. Медиана длительности ответа не была достигнута, а медиана выжива-



емости без прогрессирования составила 14,2 месяца. Анализ в подгруппах продемонстрировал большую частоту ответа у пациентов, ранее получавших только ритуксимаб (69%), по сравнению с теми, кто ранее получал химиотерапию на основе ритуксимаба (46%). В окончательном анализе данных исследования II фазы PCYC-1121 при медиане наблюдения 33,1 месяца (~14 дополнительных месяцах наблюдения с момента первичного анализа) монотерапия ибрутинибом продолжала ассоциироваться с достижением стойкой клинической пользы у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ЛМЗ. Данные исследования продемонстрировали углубление ответа в динамике: ЧОО увеличилась с 48% через год лечения до 58% через три года, а частота полного ответа – с 5% через год лечения до 10% через три года. Медиана общей выживаемости по истечении 33 месяцев наблюдения оставалась недостигнутой. Кроме того, медиана длительности устойчивого ответа составила 27,6 месяца, у 48% пациентов ответ сохранялся через 33 месяца. Новых данных о безопасности не зафиксировано. При длительности лечения ибрутинибом до 45 месяцев данные о безопасности препарата в монорежиме соответствовали данным первичного анализа и опубликованным результатам о применении ибрутиниба у пациентов с неходжкинскими лимфомами и хроническим лимфолейкозом. У всех пациентов в ходе лечения были зарегистрированы нежелательные явления (НЯ). У 45 (71%) больных зафиксированы НЯ 3-й степени тяжести и выше. К наиболее распространен-

ным НЯ любой степени тяжести, зарегистрированным в ходе лечения, относились диарея (30 (48%) пациентов), слабость (29 (46%)), анемия (23 (37%)) и тошнота (20 (32%)). Частота самых распространенных НЯ любой степени тяжести была стабильной или снизилась в динамике. У 5 (8%) пациентов зарегистрирована фибрилляция предсердий. При этом у 3 человек эпизоды фибрилляции предсердий развились в течение первого года лечения. Во всех случаях фибрилляция предсердий была 1/2-й степени тяжести. Фибрилляция предсердий носила контролируемый характер и не потребовала коррекции дозы или прекращения приема ибрутиниба [5].

Заключение

Результаты анализа исследования PCYC-1121 демонстрируют долгосрочную безопасность и эффективность монотерапии ибрутинибом у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ЛМЗ.

Как показывает представленный клинический случай, монотерапия ибрутинибом позволяет достичь полного ответа независимо от типа предшествующей терапии. Это подтверждают и результаты клинического исследования. Таким образом, данные исследования и клиническая практика свидетельствуют в поддержку применения монотерапии ибрутинибом в качестве альтернативы химиотерапии у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ЛМЗ при благоприятном соотношении «польза – риск» и удобной схеме приема – один раз в сутки. ☺

Литература

1. Zucca E., Arcaini L., Buske C., et al. Marginal zone lymphomas: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2020; 31 (1): 17–29.
2. Olsen T., Heegaard S. Orbital lymphoma. *Surv. Ophthalmol.* 2019; 64 (1): 45–66.
3. Teras L., DeSantis C., Cerhan J., et al. 2016 US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes. *CA Cancer J. Clin.* 2016; 66 (6): 443–459.
4. Denlinger N., Epperla N., William B. Management of relapsed/refractory marginal zone lymphoma: focus on ibrutinib. *Cancer Manag. Res.* 2018; 10: 615–624.
5. Ariela N., de Vos S., Morton C., et al. Durable ibrutinib responses in relapsed/refractory marginal zone lymphoma: long-term follow-up and biomarker analysis. *Blood Adv.* 2020; 4 (22): 5773–5784.

Monotherapy with Ibrutinib in B-cell Lymphoma of the Extranodal Marginal Zone

Yu.V. Batukhtina, PhD^{1,2}, R.A. Zukov, PhD, Prof.^{1,2,3}

¹ V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University

² A.I. Kryzhanovsky Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary

³ Siberian Scientific and Clinical Center of the FMBA of Russia

Contact person: Ruslan A. Zukov, zukov_rus@mail.ru

The article presents a clinical case of treatment of orbital B-cell lymphoma of the extranodal marginal zone.

This case report demonstrates the safety and efficacy of ibrutinib monotherapy in patients with relapsed/refractory LMZ previously reported in the PCYC-1121 study. Research and clinical evidence support the use of ibrutinib monotherapy as an alternative to chemotherapy in this patient population with a favorable benefit-risk profile and a convenient once-daily regimen.

Key words: marginal zone lymphoma, ibrutinib, complete response



¹ Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

² Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского

³ Сибирский научно-клинический центр ФМБА России

Диагностическая и прогностическая роль экзосомальных микроРНК при колоректальном раке

М.С. Сербяева^{1,2}, Р.А. Зуков, д.м.н., проф.^{1,2,3}

Адрес для переписки: Маргарита Сергеевна Сербяева, serbaeva94@mail.ru

Для цитирования: Сербяева М.С., Зуков Р.А. Диагностическая и прогностическая роль экзосомальных микроРНК при колоректальном раке. Эффективная фармакотерапия. 2021; 18 (13): 38–43.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-13-38-43

Проблема высокого уровня заболеваемости и смертности от колоректального рака не утрачивает актуальности как в развитых, так и в развивающихся странах. Существующие скрининговые и прогностические методы оценки течения заболевания недостаточно чувствительны и специфичны. В качестве возможного биомаркера на этапах первичного обращения пациента, а также в процессе комплексного лечения и динамического наблюдения рассматриваются экзосомальные микроРНК, характеризующиеся высоким диагностическим и прогностическим потенциалом.

Ключевые слова: экзосомальные микроРНК, колоректальный рак, экзосомы, везикулярный транспорт

Введение

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в 2020 г. среди мужского населения РФ удельный вес колоректального рака (КРР) (рак ободочной и прямой кишки, ректосигмоидного соединения и ануса) составил 12,6%, среди женского – 12,0%. Общий темп прироста с 2010 по 2020 г. в популяции достиг 47,8%. Ежегодно в мире регистрируется 1,9 млн случаев заболевания КРР. Смертность также остается высокой. По данным Всемирной организации здравоохранения, от КРР в 2020 г. умерли 935 173 пациента, в частности в РФ – 18 678 [1, 2].

Программы скрининга КРР в России на первом этапе предусматривают исследование кала на скры-

тую кровь и эндоскопическое исследование толстой кишки у пациентов группы высокого риска. Однако данный алгоритм имеет ряд существенных ограничений. Недостаточная чувствительность и специфичность исследования кала на скрытую кровь обуславливают выпадение из поля зрения врачей пациентов с предраковыми заболеваниями толстого кишечника или начальной стадией КРР. В то же время необходимость проведения инвазивной диагностики среди широкого круга пациентов создает дополнительную нагрузку на общую лечебную сеть, что требует поиска более специфичных и чувствительных маркеров заболевания [3, 4]. Использование РЭА и СА 19-9 в качестве молекулярных маркеров на этапе скрининга нецеле-



сообразно: статистически значимые отличия от референсных значений имеют место лишь у пациентов с III–IV стадией заболевания [5].

Жидкостная биопсия – малоинвазивная методика, характеризующаяся низкой стоимостью и высокой эффективностью, применяется для обнаружения циркулирующих опухолевых клеток, субклеточных образований, белков, гликопротеинов, нуклеиновых кислот. Однако низкая чувствительность метода не позволяет использовать жидкостную биопсию на начальных стадиях заболевания [5].

Сказанное подтверждает необходимость разработки и внедрения новых, более эффективных и чувствительных методов скрининга КРР, а также оценки прогноза заболевания.

Роль внеклеточных нановезикул в межклеточном взаимодействии

После открытия системы везикулярного транспорта как основной транспортной системы в наших клетках экзосомы стали предметом активного изучения. Экзосомы представляют собой мембранные нановезикулы размером 30–200 нм, содержащие те же липиды, белки, нуклеиновые кислоты и гликопротеины, что и продуцирующие их клетки. Внеклеточные нановезикулы секретируются большинством типов клеток, в том числе клетками опухоли, и присутствуют практически во всех биологических жидкостях – слюне, плазме, сперме, ликворе, секрете бронхов, грудном молоке, моче, амниотической жидкости [6–11].

Состав экзосом обусловлен, с одной стороны, составом предшествующих им эндосом, включающих белки мембраны, белки главного комплекса гистосовместимости, интегрин, тетраспанины, рецепторы, с другой – РНК, ДНК, отдельными белками, поступающими в экзосомы посредством АТФ-зависимого направленного транспорта из клетки-донора.

Все белки в экзосомах можно разделить на две группы – неспецифичные и тканеспецифичные. Неспецифичные белки, например белки теплового шока HSC70, HSP90, тетраспанины, аннексин и флотилины, присутствуют практически во всех экзосомах. Тканеспецифичные белки зависят от принадлежности к тканям, клетки которых вырабатывали ту или иную экзосому, в частности HER-2 для тканей рака молочной железы или МНС II для дендритных клеток и В-лимфоцитов.

Большинство белков экзосом можно также распределить на несколько групп по функциональному назначению: белки цитоскелета, белки комплекса гистосовместимости, белки сигнальной трансдукции, белки слияния и стыковки мембран, белки теплового шока. Чаще в экзосомах встречаются 25 белков, среди которых белок теплового шока 70кДа, CD9, CD 81, CD 63, альбумин, лактатдегидрогеназа А, синтеин, аннексин А5, альдолаза А, кофилин [12].

Секреция экзосом из клетки осуществляется при условии содержания в мембране эндосом церамидов. Только в этом случае возможно слияние с поверхностной мембраной донорской клетки, а не с лизосомой. Кроме того, ГТФазы семейства Rab регулируют выход экзосом во внеклеточное пространство [13, 14]. Установлено, что высокое содержание кальция и низкий уровень pH в межклеточном пространстве усиливают секрецию экзосом [15].

Функции экзосом включают горизонтальный перенос сигнальных молекул, межклеточное взаимодействие посредством передачи белков и РНК с помощью лиганд-рецепторного контакта, встраивания экзосомальной мембраны в клеточную, фагоцитоза экзосом клетками-реципиентами, иммуномодулирующее действие, индукцию ангиогенеза и ремоделирование стромы [16–21].

Экзосомы также имеют высокий терапевтический потенциал: их биомолекулярные особенности позволяют вести фундаментальные и клинические исследования по адресной доставке лекарственных препаратов в клетки-мишени, в том числе преодолеть гематоэнцефалический барьер.

Молекулярные и функциональные особенности экзосомальных микроРНК

Особый научный интерес сосредоточен на экзосомальных микроРНК – коротких одноцепочечных РНК, регулирующих экспрессию генов на посттранскрипционном уровне. По данным литературы, контроль проникновения микроРНК в экзосомы осуществляют белки hnRNPA2B1 и hnRNPA1, а церамид-зависимый механизм обеспечивает доставку экзосомальных микроРНК во внеклеточную среду. Японские исследователи подтвердили основополагающую роль церамид-зависимого механизма путем ингибирования нейтральной сфингомиелиназы II с последующим снижением секреции экзосом и экзосомальных микроРНК во внеклеточную среду [22].

Предметом научных дискуссий остаются способы поглощения клетками-реципиентами экзосом с находящимися в них микроРНК. Рассматриваются такие механизмы, как лиганд-рецепторное взаимодействие, встраивание экзосомальной мембраны в клеточную, фагоцитоз экзосом клетками-реципиентами [23, 24].

Доказана функциональная важность экзосомальных микроРНК при физиологических состояниях. Так, различные экзосомальные микроРНК стимулируют процессы пролиферации и миграции фибробластов, трансляции антигенов в антиген-презентирующих клетках, регенерации аксонов периферических нервов, индуцируют процессы ангиогенеза, усиливают атеропротективные свойства гладкомышечных клеток [25–30].

Рассматривая патологические состояния, исследователи активно изучают роль экзосомальных микроРНК в возникновении и прогрессировании



злокачественных опухолей. Установлено, что экзосомальные микроРНК влияют на рост опухоли, регулируя процессы инвазии, метастазирования и ангиогенеза, а также ее микроокружение посредством активации макрофагов и изменения внеклеточного матрикса [31–35].

Экзосомальные микроРНК – потенциальные биомаркеры колоректального рака

Неинвазивная лабораторная диагностика КРР является перспективной областью исследований. Первые результаты оценки уровня экзосомальных микроРНК представила группа японских ученых под руководством профессора Н. Ogata-Kawata в 2014 г. Исследователи показали статистически значимое увеличение уровня семи подтипов микроРНК (miR-1229, miR-23a, let-7a, miR-223, miR-150, miR-1246, miR-21) в плазме крови пациентов с КРР в отличие от здоровых добровольцев [36]. Повышение экзосомальной miR-21 у пациентов с КРР III–IV стадии по сравнению с группой пациентов с I–II стадией подтвердила другая группа японских исследователей. Кроме того, при изучении профиля микроРНК и оценке показателей безрецидивной и общей выживаемости ученые обнаружили зависимость между высоким уровнем miR-21 и снижением продолжительности жизни. В то же время низкий уровень miR-21 коррелировал с увеличением общей выживаемости [37, 38]. В исследовании у 240 пациентов с КРР miR-203 была идентифицирована как прогностически неблагоприятный маркер течения заболевания, коррелировавший со снижением общей и безрецидивной выживаемости [39].

Как продемонстрировал сравнительный анализ диагностической значимости экзосомальных микроРНК у китайских пациентов с КРР *in situ*, включение в диагностическую панель комбинаций микроРНК увеличивает специфичность метода до 93–94% [40–44].

S. Zhao и соавт. в 2020 г. описали корреляцию высокой экспрессии miR-934 в плазме крови с наличием метастатических очагов КРР, локализующихся преимущественно в печени. Исследователи также охарактеризовали специфические молекулярные особенности miR-934. Молекула, активируя сигнальный путь PI3K/AKT и подавляя экспрессию гена PTEN, индуцирует поляризацию M2-макрофагов, которые способствуют формированию преметастатической ниши для клеток КРР [45]. Кроме того, miR-106b-5p запускает каскад реакций сигнального пути PI3K/AKT/mTOR за счет прямого подавления экспрессии гена программируемой клеточной гибели 4-го типа на посттранскрипционном уровне, что способствует миграции, инвазии и метастазированию клеток КРР. Высокий уровень экспрессии miR-106b-5p в плазме крови ассоциируется с плохим прогнозом и низкими показателями общей и безрецидивной выживаемости [46].

Другой механизм влияния на развитие метастатических очагов имеет miR-25-3p, регулирующая экспрессию VEGFR-2 в эндотелиальных клетках, что способствует усилению проницаемости сосудов и неоангиогенезу. Так, в исследовании уровня miR-25-3p у 17 пациентов с КРР отмечалось ее резкое снижение на послеоперационном этапе. Исключение составили три пациента, у которых интраоперационно диагностировали метастатическое поражение печени [47].

Помимо диагностики и прогноза течения КРР экзосомальные микроРНК могут использоваться как предикторы ответа на стандартную химиотерапию по схеме FOLFOX. В качестве потенциального биомаркера развития химиорезистентности к оксалиплатину описана miR-208-b в группах химиорезистентных (n = 47) и химиочувствительных (n = 69) пациентов. Биомолекула стимулирует T-регуляторные лимфоциты, которые в свою очередь тормозят фактор программируемой клеточной гибели 4-го типа, что приводит к росту опухоли и развитию пула химиорезистентных клеток [48]. Напротив, биомаркером химиочувствительности может служить miR-128-3p, способствующая накоплению оксалиплатина в опухолевых клетках и ингибирующая процесс эпителиально-мезенхимального перехода. Доказано, что низкий уровень miR-128-3p ассоциируется с худшим прогнозом у тех, кто получает терапию первой линии по поводу распространенного КРР [49].

Роль miR-93-5p, продуцируемой опухоль-ассоциированными фибробластами, в развитии радиорезистентности клеток КРР подтверждена X. Chen и соавт. (2020). Ученые обнаружили, что miR-93-5p обуславливает уход клеток опухоли от радиационно-индуцированного апоптоза посредством подавления ядерного фактора 3-альфа гепатоцитов и стимуляции трансформирующего фактора роста опухоли бета [50]. Изученные у больных КРР микроРНК представлены в таблице.

Использование микроРНК в качестве потенциального диагностического и прогностического маркера у пациентов с колоректальным раком имеет некоторые ограничения. Из-за отсутствия стандартного метода нормализации микроРНК в биологических средах интерпретация полученных результатов может быть затруднена. Кроме того, использование различных платформ для определения уровня экспрессии микроРНК приводит к низкой воспроизводимости результатов исследований, что требует внедрения точной платформы качественного и количественного профилирования микроРНК [33].

Одним из наиболее часто используемых методов идентификации микроРНК является количественная полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР). Данный метод характеризуется высокой чувствительностью и специфичностью, экономической доступностью, однако ряд исследователей отмечают высокий



Сводная таблица микроРНК, изученных у больных колоректальным раком

Автор и год исследования	Источник экзосом	Скрининг КРР	Метастазы в печени	Маркеры плохого прогноза	Количество пациентов	Исследуемый субстрат
Самсонов Р.Б., 2018	Опухолевые клетки	↑miR-181a	–	–	20 здоровых добровольцев, 100 пациентов с КРР	Плазма крови
Lan J., 2019	M2-макрофаги (опухоль-ассоциированные макрофаги)	↑miR-21-5p, miR-155-5p	↑miR-21-5p, miR-155-5p	–	<i>In vivo</i>	–
Ogata-Kawata H., 2014	Опухолевые клетки	↑miR-1229, miR-23a, let-7a, miR-223, miR-150, miR-1246, miR-21	–	–	88 пациентов с КРР, 11 здоровых добровольцев (группа контроля)	Сыворотка
Sun L., 2020	Опухолевые клетки	↑miR-122	↑miR-122	–	50 здоровых добровольцев, 50 без метастазов в печени, 35 с метастазами в печени	Сыворотка и среда для культивирования клеток
Wang J., 2017	Опухолевые клетки	↑miR-125a-3p	–	–	50 здоровых добровольцев, 50 пациентов с I–II стадией	Плазма
Hu Y., 2017	Опухолевые клетки	↓miR-193b	↓miR-193b	–	40 здоровых добровольцев, 90 пациентов с КРР	Сыворотка
Dong B.B., 2016	Опухолевые клетки	↑miR-429	↑miR-429	↑miR-429 (химио-резистентность)	45 здоровых добровольцев, 45 пациентов с КРР	Сыворотка, образцы тканей (опухолевая + подлежащая здоровая)
Min L., 2019	Опухолевые клетки	↓miR-92b	–	↓miR-92b	52 здоровых добровольца, 40 пациентов с КРР, 22 пациента с аденомой кишечника	Плазма
Tan H.Y., 2018	Опухолевые клетки	↓miR-199a	↓miR-199a	↓miR-199a	60 здоровых добровольцев, 107 пациентов с КРР	Сыворотка
Hu Y., 2020	Клетки опухоли, находящиеся в гипоксии	–	↑miR-410-3p	↑miR-410-3p	60 пациентов с КРР	Опухолевая ткань
Zhao S., 2019	Клетки опухоли	–	↑miR-934	↑miR-934	41 здоровый доброволец, 110 пациентов с КРР	Сыворотка, опухолевая ткань

риск контаминации образцов на этапах амплификации [51].

В ряде случаев альтернативой ОТ-ПЦР может служить нозерн-блот-гибридизация, также относящаяся к количественным методам определения микроРНК. Тем не менее возможности данного метода существенно ограничивает необходимое количество исходной микроРНК в образцах. Не случайно выявление единичных биомолекул весьма затруднено [52].

Постепенно в клиническую практику внедряется высокоспецифичный метод секвенирования но-

вого поколения, который, несмотря на высокую стоимость, способен выявлять даже единичные микроРНК в образцах [53].

Заключение

Экзосомальные микроРНК имеют высокий диагностический и прогностический потенциал, однако для их внедрения в качестве молекулярного маркера в клиническую практику необходима количественная и качественная стандартизация, с учетом которой будет создана точная диагностическая платформа. ☺



Литература

1. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021.
2. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2020; 68 (6): 394–424.
3. Джуманов А.И., Кайдарова Д.Р., Ошибаева А.Е. Экономическая эффективность скрининга колоректального рака. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* 2021; 4: 46–52.
4. Крашенков О.П., Иваников И.О., Константинова Ю.С. и др. Современные подходы к организации онкологической помощи больным колоректальным раком (обзор литературы). *Доказательная гастроэнтерология.* 2021; 10 (1): 17–29.
5. Самсонов Р.Б., Тарасов М.А., Бурдаков В.С. Диагностическое значение экзосомальных микроРНК при колоректальном раке. *Колопроктология.* 2018; 2: 25–31.
6. Abels E.R. Introduction to extracellular vesicles: biogenesis, RNA cargo selection, content, release, and uptake. *Cell Mol. Neurobiol.* 2016; 36 (3): 301–312.
7. Tetta C., Ghigo E., Silengo L., et al. Extracellular vesicles as an emerging mechanism of cell-to-cell communication. *Endocrine.* 2013; 44 (1): 11–19.
8. Michael A., Bajracharya S.D., Yuen P.S., et al. Exosomes from human saliva as a source of microRNA biomarkers. *Oral Dis.* 2010; 16 (1): 34–38.
9. Kosaka N., Izumi H., Sekine K., Ochiya T. MicroRNA as a new immune-regulatory agent in breast milk. *Silence.* 2010; 1 (1): 7–14.
10. Keller S., Rupp C., Stoeck A., et al. CD24 is a marker of exosomes secreted into urine and amniotic fluid. *Kidney Int.* 2007; 72 (9): 1095–1102.
11. Pisitkun T., Shen R.F., Knepper M.A. Identification and proteomic profiling of exosomes in human urine. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004; 101 (36): 13368–13373.
12. Тихонова М.В., Литвинов Д.В., Карачунский А.И. и др. Биологическое значение экзосом опухолевых клеток. *Онкопедиатрия.* 2017; 4 (2): 141–146.
13. Colombo M., Raposo G., Théry C. Biogenesis, secretion, and intercellular interactions of exosomes and other extracellular vesicles. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 2014; 30: 255–289.
14. Mathivanan S., Ji H., Simpson R.J. Exosomes: extracellular organelles important in intercellular communication. *J. Proteomics.* 2010; 73 (10): 1907–1920.
15. Buschow S.I., Liefhebber J.M., Wubbolts R., Stoorvogel W. Exosomes contain ubiquitinated proteins. *Blood Cells Mol. Dis.* 2005; 35 (3): 398–403.
16. Самойлова Е.М., Кальсин В.А., Беспалова В.А. Экзосомы: от биологии к клинике. *Гены и клетки.* 2017; 12 (4): 7–19.
17. Ratajczak J., Wysoczynski M., Hayek F., et al. Membrane-derived microvesicles: important and underappreciated mediators of cell-to-cell communication. *Leukemia.* 2006; 20 (9): 1487–1495.
18. Denzer K., Kleijmeer M.J., Heijnen H.F., et al. Exosome: from internal vesicle of the multivesicular body to intercellular signaling device. *J. Cell Sci.* 2000; 113 (19): 3365–3374.
19. Akers J.C., Gonda D., Kim R., et al. Biogenesis of extracellular vesicles (EV): exosomes, microvesicles, retrovirus-like vesicles, and apoptotic bodies. *J. Neurooncol.* 2013; 113 (1): 1–11.
20. Valadi H., Ekström K., Bossios A., et al. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells. *Nature Cell Biology.* 2007; 9 (6): 654–659.
21. Yáñez-Mó M., Siljander P.R., Andreu Z., et al. Biological properties of extracellular vesicles and their physiological functions. *J. Extracell. Vesicles.* 2015; 4: 27066.
22. Kubota S., Chiba M., Watanabe M., et al. Secretion of small/microRNAs including miR-638 into extracellular spaces by sphingomyelin phosphodiesterase 3. *Oncol. Rep.* 2014; 33 (1): 67–73.
23. Thery C., Zitvogel L., Amigorena S. Exosomes: composition, biogenesis and function. *Nat. Rev. Immunol.* 2002; 2 (8): 569–579.
24. Tian T., Zhu Y.-L., Zhou Y.-Y., et al. Exosome uptake through clathrin-mediated endocytosis and macropinocytosis and mediating miR-21 delivery. *J. Biol. Chem.* 2014; 289 (32): 22258–22267.
25. Чевкина Е.М., Щербakov А.М., Журавская А.Ю. и др. Экзосомы и передача эпигенетической информации опухолевыми клетками. *Успехи молекулярной онкологии.* 2015; 2 (3): 8–20.
26. Hu Y., Rao S.-S., Wang Z.-X., et al. Exosomes from human umbilical cord blood accelerate cutaneous wound healing through miR-21-3p-mediated promotion of angiogenesis and fibroblast function. *Theranostics.* 2018; 8 (1): 169–184.
27. Van Balkom B.W.M., de Jong O.G., Smits M., et al. Endothelial cells require miR-214 to secrete exosomes that suppress senescence and induce angiogenesis in human and mouse endothelial cells. *Blood.* 2013; 121 (19): 3997–4006.
28. Mittelbrunn M., Gutiérrez-Vázquez C., Villarroya-Beltri C., et al. Unidirectional transfer of microRNA-loaded exosomes from T cells to antigen-presenting cells. *Nat. Commun.* 2011; 2: 282.
29. López-Leal R., Díaz-Viraqué F., Catalan R.J., et al. Schwann cell reprogramming into repair cells increases exosome-loaded miRNA-21 promoting axonal growth. *J. Cell Sci.* 2020; 133 (12).
30. Francavilla A., Turoczy S., Tarallo S., et al. Exosomal microRNAs and other non-coding RNAs as colorectal cancer biomarkers: a review. *Mutagenesis.* 2020; 35 (3): 243–260.
31. Hergenreider E., Heydt S., Tréguer K., et al. Atheroprotective communication between endothelial cells and smooth muscle cells through miRNAs. *Nat. Cell Biol.* 2012; 14 (3): 249–256.



32. Zacharias F., George D., Michail D., et al. MicroRNAs determining carcinogenesis by regulating oncogenes and tumor suppressor genes during cell cycle. *MicroRNA*. 2020; 9 (2): 82–92.
33. Gusachenko O.N., Zenkova M.A., Vlassov V.V. Nucleic acids in exosomes: disease markers and intercellular communication molecules. *Biochemistry (Mosc.)*. 2013; 78 (1): 1–7.
34. Rana S., Malinowska K., Zoller M. Exosomal tumor microRNA modulates premetastatic organ cells. *Neoplasia*. 2013; 15 (3): 281–295.
35. Ahmadi M., Jafari R., Mahmoodi M., Rezaie J. The tumorigenic and therapeutic functions of exosomes in colorectal cancer: opportunity and challenges. *Cell Biochem. Funct.* 2021; 39 (4): 468–477.
36. Ogata-Kawata H., Izumiya M., Kurioka D., et al. Circulating exosomal microRNAs as biomarkers of colon cancer. *PLoS One*. 2014; 9 (4): e92921.
37. Tsukamoto M., Iinuma H., Yagi T., et al. Circulating exosomal microRNA-21 as a biomarker in each tumor stage of colorectal cancer. *Oncology*. 2017; 92 (6): 360–370.
38. Liu S.Y., Liao Y., Hosseinifard H., et al. Diagnostic role of extracellular vesicles in cancer: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Front. Cell Dev. Biol.* 2021; 15 (9): 705–791.
39. Takano Y., Masuda T., Iinuma H., et al. Circulating exosomal microRNA-203 is associated with metastasis possibly via inducing tumor-associated macrophages in colorectal cancer. *Oncotarget*. 2017; 8 (45): 78598–78613.
40. Tan H.Y., Zheng Y.B., Liu J. Serum miR-199a as a potential diagnostic biomarker for detection of colorectal cancer. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2018; 22 (24): 8657– 8663.
41. Min L., Chen L., Liu S., et al. Loss of circulating exosomal miR-92b is a novel biomarker of colorectal cancer at early stage. *Int. J. Med. Sci.* 2019; 16 (9): 1231–1237.
42. Tang Y., Zhao Y., Song X., et al. Tumor-derived exosomal miRNA-320d as a biomarker for metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Lab. Anal.* 2019; 33 (9): e23004.
43. Zou S.L., Chen Y.L., Ge Z.Z., et al. Downregulation of serum exosomal miR-150-5p is associated with poor prognosis in patients with colorectal cancer. *Cancer Biomark.* 2019; 26 (1): 69–77.
44. Sun L., Liu X., Pan B., et al. Serum exosomal miR-122 as a potential diagnostic and prognostic biomarker of colorectal cancer with liver metastasis. *J. Cancer*. 2020; 11 (3): 630–637.
45. Zhao S., Mi Y., Guan B., et al. Tumor-derived exosomal miR-934 induces macrophage M2 polarization to promote liver metastasis of colorectal cancer. *Hematol. Oncol.* 2020; 13 (1): 156.
46. Yang C., Dou R., Wei C., et al. Tumor-derived exosomal microRNA-106b-5p activates EMT-cancer cell and M2-subtype TAM interaction to facilitate CRC metastasis. *Mol. Ther.* 2021; 29 (6): 2088–2107.
47. Zeng Z., Li Y., Pan Y., et al. Cancer-derived exosomal miR-25-3p promotes pre-metastatic niche formation by inducing vascular permeability and angiogenesis. *Nat. Commun.* 2018; 9 (1): 5395.
48. Ning T., Li J., He Y., et al. Exosomal miR-208b related with oxaliplatin resistance promotes Treg expansion in colorectal cancer. *Mol. Ther.* 2021; 29 (9): 2723–2736.
49. Liu T., Zhang X., Du L., et al. Exosome-transmitted miR-128-3p increase chemosensitivity of oxaliplatin-resistant colorectal cancer. *Mol. Cancer*. 2019; 18 (1): 43.
50. Chen X., Liu J., Zhang Q., et al. Exosome-mediated transfer of miR-93-5p from cancer-associated fibroblasts confer radioresistance in colorectal cancer cells by downregulating FOXA1 and upregulating TGFB3. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2020; 39 (1): 65.
51. Gillespie P., Ladame S., O'Hare D. Molecular methods in electrochemical microRNA detection. *Analyst*. 2018; 144 (1): 114–129.
52. Chen Y.X., Huang K.J., Niu K.X. Recent advances in signal amplification strategy based on oligonucleotide and nanomaterials for microRNA detection – a review. *Biosens. Bioelectron.* 2018; 99: 612–624.
53. Yuan Y.H., Chi B.Z., Wen S.H., et al. Ratiometric electrochemical assay for sensitive detecting microRNA based on dual-amplification mechanism of duplex-specific nuclease and hybridization chain reaction. *Biosens. Bioelectron.* 2018; 102: 211–216.

Diagnostic and Prognostic Role of Exosomal MicroRNA in Colorectal Cancer

M.S. Serbayeva^{1,2}, R.A. Zukov, PhD, Prof.^{1,2,3}

¹ V.F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University

² A.I. Kryzhanovsky Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary

³ Siberian Scientific and Clinical Center of the FMBA of Russia

Contact person: Margarita S. Serbayeva, serbaeva94@mail.ru

The problem of high morbidity and mortality from colorectal cancer does not cease to lose its relevance in both developed and developing countries. Existing screening and prognostic methods for assessing the course and prognosis of the disease are not sufficiently sensitive and specific. Exosomal microRNAs are considered as a possible biomarker, which have a high diagnostic and prognostic potential at the stages of the patient's initial visit, during complex treatment and during the follow-up period.

Key words: exosomal microRNA, colorectal cancer, exosomes, extracellular vesicles, vesicular transport



2022

ПЛАН МЕРОПРИЯТИЙ

- 31 марта – 1 апреля, **Казань**, V Съезд терапевтов Республики Татарстан (ПФО)
- 7–8 апреля, **Благовещенск**, 86-я Межрегиональная научно–практическая конференция РНМОТ
- 13–14 апреля, **Новосибирск**, VIII Съезд терапевтов СФО
- 28–29 апреля, **Ставрополь**, VI Съезд терапевтов СКФО
- 26–27 мая, **Санкт–Петербург**, V Терапевтический форум «Мультидисциплинарный больной», V Всероссийская конференция молодых терапевтов
- 9–10 июня, **Владивосток**, IV Съезд терапевтов ДВФО
- 23–24 июня, **Екатеринбург**, VI Съезд терапевтов УФО
- 8–9 сентября, **Сочи**, 87-я Межрегиональная научно–практическая конференция РНМОТ
- 12–14 октября, **Москва**, 17-й Национальный конгресс терапевтов
- 10–11 ноября, **Уфа**, 88-я Межрегиональная научно–практическая конференция РНМОТ
- 24–25 ноября, **Вологда**, 89-я Межрегиональная научно–практическая конференция РНМОТ
- 1–2 декабря, **Кемерово**, 90-я Межрегиональная научно–практическая конференция РНМОТ
- 15–16 декабря, **Ульяновск**, 91-я Межрегиональная научно–практическая конференция РНМОТ

Зарегистрироваться на сайте rnmot.ru

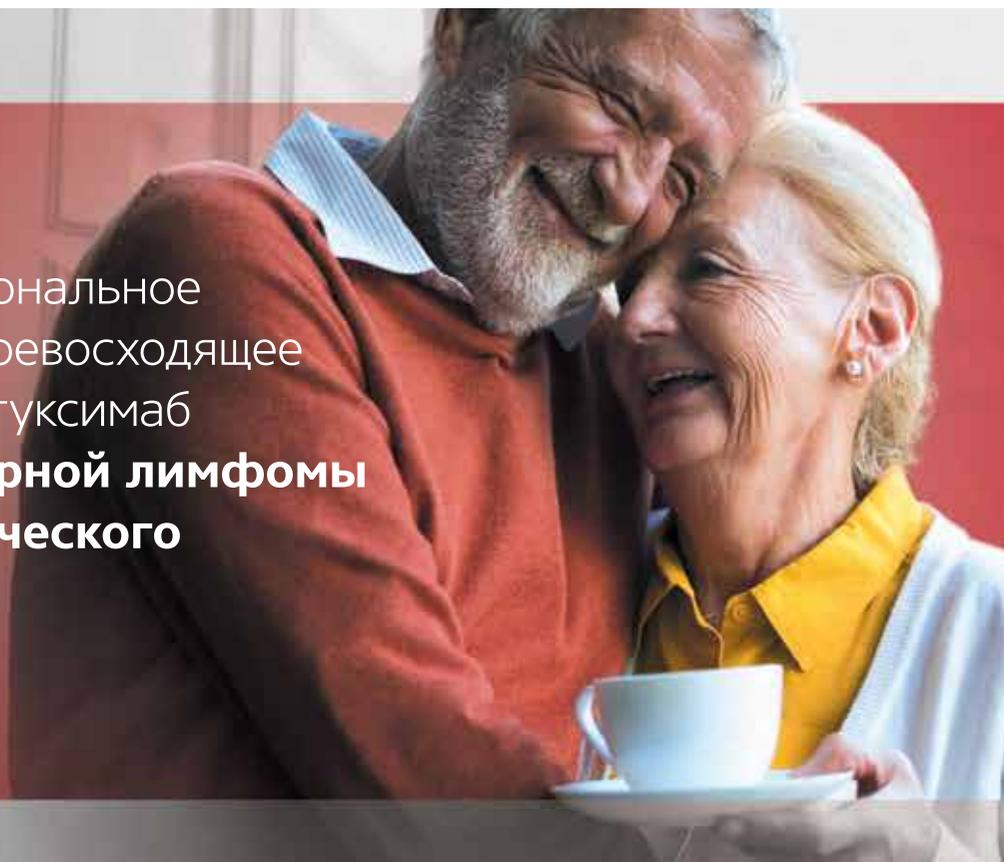
Конгресс-оператор:



000 «KST Групп», Москва, Научный проезд, 14Ас1
Телефон: +7 (495) 419-08-68
Электронная почта: info@kstgroup.ru



ГАЗИВА® – моноклональное анти-CD20 антитело, превосходящее по эффективности ритуксимаб в терапии **фолликулярной лимфомы** и первой линии **хронического лимфолейкоза**¹⁻⁴



- Повышенная противоопухолевая активность по сравнению с ритуксимабом за счет усиленной антителозависимой клеточной цитотоксичности и индукции прямой гибели опухолевых клеток¹
- На 47,6% снижение риска раннего рецидива в первой линии терапии ФЛ по сравнению с химиотерапией с ритуксимабом²
- Увеличение ВБП по сравнению с ритуксимабом у ранее нелеченных пациентов с ФЛ вне зависимости от химиотерапевтического партнера*²
- Доказанное преимущество по ОВ и ВБП над ритуксимабом в первой линии терапии ХЛЛ**³

* СНОР, CVP, бендамустин. ** В комбинации с хлорамбуцилом.

СНОР – циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон; CVP – циклофосфамид, винкристин, преднизолон; ВБП – выживаемость без прогрессии; ОВ – общая выживаемость; ФЛ – фолликулярная лимфома; ХЛЛ – хронический лимфолейкоз.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Газива® ЛП-002867; 2. Hiddemann W et al. (2018) Journal of Clinical Oncology 36: 23, 2395-2404; 3. Goede V. EHA Library, Jun 15, 2018; 215923; S151; 4. Sehn LH et al (2019). Blood 134 (Supplement_1): 2822

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ТОЛЬКО ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ | М-RU-00006070, Январь 2022



Чтобы ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению препарата Газива®, отсканируйте QR-код или перейдите по ссылке: <https://www.roche.ru/ru/produkty/katalog/gazyva.html>. Если Вам требуется распечатанная актуальная инструкция, свяжитесь с нами по телефону +7 (495) 229-29-99, и мы пришлем инструкцию по указанному Вами адресу.

ИМБРУВИКА

СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ, ОСНОВАННАЯ
НА ДОКАЗАТЕЛЬНЫХ ДАННЫХ

Беспрецедентная долгосрочная выживаемость пациентов с ХЛЛ*:
8 из 10 пациентов живы через 7 лет³

ОВ

Только Имбрувика обеспечивает **долгосрочную общую выживаемость** по сравнению со стандартными ИХТ-режимами^{1, 2}

ВБП

Только Имбрувика обеспечивает **долгосрочную ВБП — медиана не достигнута** через 7 лет наблюдения**³

УДОБСТВО ПРИМЕНЕНИЯ

Простота и удобство применения — **всего 1 раз в день в домашних условиях**^{5, 6, 9}

БЕЗОПАСНОСТЬ

Доказанный профиль безопасности, проверенный временем^{1, 4-9}

Более 250 000 пациентов получили терапию препаратом Имбрувика по всему миру¹⁰

Краткая инструкция препарата ИМБРУВИКА.

Регистрационный номер: ЛП-002811. Торговое название препарата: Имбрувика. МНН: ибрутиниб. Лекарственная форма - капсулы. Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые препараты, ингибиторы протеинкиназы. Показания к применению. Мантийноцелочная лимфома. Препарат Имбрувика показан для лечения взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной мантийноцелочной лимфомой. Хронический лимфоцитарный лейкоз/лимфома из малых лимфоцитов. Препарат Имбрувика показан для лечения взрослых пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом/лимфомой из малых лимфоцитов. Макроглобулинемия Вальденстрема. Препарат Имбрувика показан для лечения взрослых пациентов с макроглобулинемией Вальденстрема. Лимфома маргинальной зоны. Препарат Имбрувика показан для лечения пациентов с лимфомой маргинальной зоны, которым требуется системная терапия и которые получили, по крайней мере, один курс анти-CD20-направленной терапии. Хроническая реакция «трансплантат против хозяина». Препарат Имбрувика показан для лечения пациентов с хронической реакцией «трансплантат против хозяина», которые получили, по крайней мере, один курс системной терапии. Противопоказания. Известная гиперчувствительность (например, с анафилактическими и анафилактикоподобными реакциями) на ибрутиниб или вспомогательные компоненты, содержащиеся в лекарственной форме; беременность и период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не подтверждены); тяжелые нарушения функции почек; тяжелые нарушения функции печени (класс С по Чайлд-Пью); пациенты на диализе; совместное применение с мощными индукторами изофермента CYP3A (например, с карбамазепином, рифабутином, феноитоном и препаратами, содержащими экстракт зверобоя продырявленного (Hypericum perforatum)); совместное применение с варфаринем, другими антагонистами витамина К, рыбьим жиром и препаратами витамина Е. С осторожностью. Препарат Имбрувика должен применяться с осторожностью у пациентов, которым требуется назначение антикоагулянтов (кроме варфарина и других антагонистов витамина К, совместный прием с которыми должен быть исключен) или препаратов, ингибирующих функцию тромбоцитов. Препарат Имбрувика должен применяться

с осторожностью в случае совместного применения с мощными и умеренными ингибиторами изофермента CYP3A. Применение при беременности и лактации. Препарат Имбрувика противопоказан к применению во время беременности. Следует прекратить грудное вскармливание во время терапии препаратом Имбрувика. Способ применения и дозы. Внутрь. Препарат Имбрувика следует принимать 1 раз в сутки, запивая стаканом воды, примерно в одно и то же время каждый день. Капсулы необходимо глотать целиком, запивая водой. Запрещается открывать, разламывать или разжевывать капсулы. Препарат Имбрувика не допускается запивать грейпфрутовым соком. Рекомендуемая доза препарата Имбрувика для терапии пациентов с рецидивирующей или рефрактерной мантийноцелочной лимфомой или пациентов с лимфомой маргинальной зоны, которым требуется системная терапия, составляет 560 мг (четыре капсулы по 140 мг) 1 раз в сутки до прогрессирования заболевания или до тех пор, пока пациент не сможет больше переносить терапию. Рекомендуемая доза препарата Имбрувика для лечения хронического лимфоцитарного лейкоза/лимфомы из малых лимфоцитов (в качестве монотерапии или в комбинации с бендамустином и ритуксимабом или в комбинации с обинтузумабом) и макроглобулинемии Вальденстрема (в монотерапии или в комбинации с ритуксимабом) составляет 420 мг (три капсулы по 140 мг) 1 раз в сутки до прогрессирования заболевания или до тех пор, пока пациент не сможет больше переносить терапию. Рекомендуемая доза препарата Имбрувика для лечения хронической реакции «трансплантат против хозяина» составляет 420 мг 1 раз в сутки до прогрессирования заболевания, рецидива основной злокачественной опухоли или до тех пор, пока пациент не сможет больше переносить терапию. Когда пациенту более не требуется терапия хронической реакции «трансплантат против хозяина», прием препарата Имбрувика должен быть прекращен с учетом клинической оценки состояния пациента. Побочное действие. Наиболее часто наблюдавшимися побочными эффектами являются: диарея, нейтропения, кровотечения (например, кровоподтеки), скелетно-мышечная боль, тошнота, сыпь, лихорадка, тромбоцитопения, артралгия, инфекции верхних дыхательных путей. Наиболее часто наблюдавшимися побочными эффектами степени 3 и 4 являются: нейтропения, пневмония, тромбоцитопения и фебрильная нейтропения. Передозировка.

Специфичный антитод для препарата Имбрувика отсутствует. Необходимо тщательное наблюдение за состоянием пациентов, принимавших дозу выше рекомендуемой, а также проведение надлежащей поддерживающей терапии. Особые указания. Имеются сообщения о кровотечениях у пациентов, получавших препарат Имбрувика, с тромбоцитопенией и без нее. Терапию препаратом Имбрувика следует приостановить на срок от 3 до 7 дней до и после хирургического вмешательства в зависимости от типа операции и риска возникновения кровотечения. Необходимо рассмотреть проведение профилактики инфекции в соответствии со стандартами терапии у пациентов с повышенным риском возникновения оппортунистических инфекций. Необходимо проводить наблюдение на предмет появления у пациентов легочных симптомов, характерных для ИЗЛ. В случае персистирования симптомов ИЗЛ необходимо оценить пользу и риски терапии препаратом Имбрувика и следовать указаниями по коррекции его дозы. Фибрилляция и трепетание предсердий, а также случаи желудочковых тахикардий (некоторые из них являлись фатальными) отмечались у пациентов, принимавших препарат Имбрувика, в особенности у пациентов с острыми инфекциями, с наличием факторов риска возникновения кардиологических явлений, с артериальной гипертензией и с сердечными аритмиями в анамнезе. В случае продолжающейся сердечной аритмии необходимо оценить соотношение польза/риск терапии препаратом Имбрувика, и при необходимости провести коррекцию дозы. При рассмотрении возможности назначения ибрутиниба пациентам с риском более выраженного укорочения интервала QTc необходимо руководствоваться результатами клинической оценки состояния здоровья пациентов. Риск возникновения синдрома лизиса опухоли присутствует у пациентов, имеющих большую опухолевую нагрузку до начала терапии. Необходимо тщательно наблюдать за состоянием пациентов и предпринимать соответствующие меры предосторожности. У пациентов, получающих терапию препаратом Имбрувика, отмечались нежелательные злокачественные новообразования кожи. Необходимо тщательно наблюдать за пациентами на предмет возникновения нежелательных злокачественных новообразований кожи. Указания отпуска. По рецепту.

ОВ Медиана ОВ не была достигнута при наблюдении до 8 лет у наивных пациентов с ХЛЛ/СЛЛ: 8 из 10 пациентов живы при наблюдении до 7 лет³.

ВБП Патителная ОВ составила 87%. Медиана времени на терапии составила 47 мес.²

Список литературы: 1. Burger J.A., et al. Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study. *Leukemia*, 2020; 34 (3): 787–798. 2. Shanafelt T.D., et al. Ibrutinib-Rituximab or Chemotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *N. Engl. J. Med.*, 2019; 381: 432–443. 3. Gha R., et al. Up to 7 years of follow-up in the RESONATE-2 study of first-line ibrutinib treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia. Poster presented at: 26th congress of EHA; 9th–17th June 2021; virtual meeting. 4. Byrd J.C., et al. Ibrutinib treatment for first-line and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: final analysis of the pivotal phase 1b/2 PCYC-1102 study. *Clin. Cancer Res.* 2020; 26 (15): 3918–3927. 5. Munir T., et al. Final analysis from RESONATE: Up to 6 years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. *Am. J. Hematol.* 2019; 94 (12): 1353–1363. 6. O'Brien S., et al. Safety analysis of four randomized controlled studies of ibrutinib in patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma or mantle cell lymphoma. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* 2018; 18 (10): 648–657.e15. 7. Rule S., et al. Long-term outcomes with ibrutinib versus the prior regimen: A pooled analysis in relapsed/refractory (R/R) mantle cell lymphoma (MCL) with up to 7.5 years of extended follow-up. Poster presented at the 61st ASH Annual Meeting & Exposition; 7–10 December 2019. 8. Treon S.P., et al. Long-term follow-up of ibrutinib monotherapy symptomatic, previously treated patients with Waldenström macroglobulinemia. *J. Clin. Oncol.* 2021; 39 (6): 565–575. 9. Инструкция по медицинскому применению препарата Имбрувика ЛП-002811 от 02.11.2021. 10. Global Number of Cumulative Patients Treated with Ibrutinib Since Launch Ibrutinib — Data on File (October 2021).

* Самое длительное наблюдение в истории таргетных препаратов для лечения пациентов с ХЛЛ в сравнении с хлорамбуцилом¹. ** Для пациентов, ранее не получавших лечение.

ОВ — общая выживаемость, ВБП — выживаемость без прогрессии, ХЛЛ — хронический лимфолейкоз, ИХТ — иммунохимиотерапия.

Для получения информации о способе применения Имбрувики, дозах, нежелательных явлениях и противопоказаниях обратиться к полной инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ВЕРСИЕЙ ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ. МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗАБОХОХРАНЕНИЯ.

000 «Джонсон & Джонсон» - Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, 17/2. Тел./факс: (495) 755-83-57/58. www.jnj.ru. Разработано совместно с компанией Фармасайенс.

CP-290698

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ