

ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

ТЕРАПИЯ

№ **35** ТОМ 18
2022

ОНКОЛОГИЯ, ГЕМАТОЛОГИЯ
И РАДИОЛОГИЯ №5

Длительное применение
ниволумаба у пациента
при прогрессировании
ранней стадии рака
легкого

6

Эффективность
анти-PD-1-терапии
в комбинированном
лечении
метастатической
меланомы кожи

22

Детоксикационное
питание
при онкологических
заболеваниях

34



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала



III Московский объединённый СЪЕЗД НЕФРОЛОГОВ

■ 1-2 / 12 / 2022



Столичная
Ассоциация
Врачей
Нефрологов

Уважаемые друзья!

Столичная ассоциация врачей-нефрологов приглашает вас на III Московский объединённый съезд нефрологов, который пройдет в столице 1-2 декабря 2022 года. Место проведения съезда - здание правительства Москвы (ул. Новый Арбат, д. 36).

Традиционно в научной программе съезда – обсуждение наиболее острых проблем нефрологии, в том числе диагностики и профилактики прогрессирования хронической болезни почек, вопросов оказания неотложной нефрологической помощи, организации работы нефрологической службы, междисциплинарного взаимодействия при оказании медицинской помощи пациенту.

В работе съезда примут участие ведущие эксперты в области клинической и фундаментальной нефрологии, а также терапии, кардиологии, эндокринологии, урологии, гематологии и других специальностей.

Руководитель проекта Котенко Олег Николаевич, главный внештатный специалист нефролог Департамента здравоохранения города Москвы, руководитель Московского городского научно-практического центра нефрологии и патологии трансплантированной почки ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ», президент Столичной ассоциации врачей-нефрологов, к.м.н.

Организаторы мероприятия обеспечили возможность очного и онлайн-присутствия на мероприятии.

Трансляция всех заседаний съезда, с возможностью обратной связи, пройдет на сайте www.imfd.ru.

Следите за нашими обновлениями и рассылками.

**Организационно-технические вопросы,
дополнительная информация, пригласительные билеты и др.**

127055, Москва, ул. Суцневская, д. 25, стр. 1

Тел.: (495) 797-62-92, (499) 750-07-27 (многоканальные)

<http://www.imfd.ru>



Эффективная фармакотерапия. 2022.
Том 18. № 35.
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 35.
Oncology, Hematology & Radiology

ISSN 2307-3586

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

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

Editorial Board

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

Редакционная коллегия

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

Редакционный совет

Акушерство и гинекология

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

Аллергология и иммунология

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

Гастроэнтерология

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

Дерматовенерология и дерматокосметология

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

Кардиология и ангиология

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

Неврология и психиатрия

Неврология

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

Психиатрия

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

Editorial Board

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

Editorial Council

Obstetrics and Gynecology

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

Allergology and Immunology

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

Gastroenterology

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

Dermatovenereology and Dermatocosmetology

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

Cardiology and Angiology

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

Neurology and Psychiatry

Neurology

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

Psychiatry

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

Онкология, гематология и радиология

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

Офтальмология

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

Педиатрия

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

Пульмонология и оториноларингология

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

Ревматология, травматология и ортопедия

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

Урология и нефрология

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

Эндокринология

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

Эпидемиология и инфекции

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

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающие редакторы С. ЧЕЧИЛОВА,
Н. ФРОЛОВА, Н. РАМОС

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректоры Е. САМОЙЛОВА, А. ХАРИТОНОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

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 S. CHECHILOVA,
N. FROLOVA, N. RAMOS

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Correctors Ye. SAMOYLOVA, A. KHARITONOVA

Art Designers T. AFONKIN, N. NIKASHIN

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

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 15 500 copies. Published 7 times a year.
Registration certificate of mass media ПИ № ФС77-23066 of 27.09.2005.
Free subscription to the journal electronic version
on the website www.umedp.ru.

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

Клиническая эффективность

Э.В. СЕМЕНОВ, Р.А. ЗУКОВ
Клинический случай длительного применения
ниволумаба у пациента при прогрессировании
ранней стадии рака легкого 6

Клиническая практика

Д.М. ПОНОМАРЕНКО, Д.Ю. ЮКАЛЬЧУК,
С.С. СИДОРОВА, Е.В. СНЕТКОВ, Ю.А. ЧАПЫГИНА
Химиоиммунотерапия немелкоклеточного рака легкого.
Случай длительного ответа, несмотря на отмену терапии 12

С.С. СИДОРОВА, Д.Ю. ЮКАЛЬЧУК,
Д.М. ПОНОМАРЕНКО, С.П. СИДОРОВ,
И.И. КАЗАКОВА, Е.С. ТЮМЕНЦЕВА
Комбинация таргетной и иммунотерапии в первой
линии метастатического светлоклеточного рака почки.
Клинический случай 16

Д.В. ГАВРИЛЮК, И.П. САФОНЦЕВ,
И.Л. ОБРАЗ, Р.А. ЗУКОВ
Эффективность анти-PD-1-терапии в комбинированном
лечении метастатической меланомы кожи 22

Е.Р. ЕРЕМЕЕВА, Г.Р. СЕТДИКОВА,
В.А. КАЛЯДИН, С.В. ГАРМАШ
Аденокистозный рак молочной железы.
Описание редкого клинического наблюдения 30

Медицинский форум

Детоксикационное питание
при онкологических заболеваниях 34

Contents

Clinical Efficacy

E.V. SEMENOV, R.A. ZUKOV
A Clinical Case of Long-term Use of Nivolumab
for the Treatment of a Patient with the Progression
of Early Stage Lung Cancer

Clinical Practice

D.M. PONOMARENKO, D.Yu. YUKALCHUK,
S.S. SIDOROVA, E.V. SNETKOV, Yu.A. CHAPYGINA
Chemoimmunotherapy of Non-Small Cell Lung Cancer.
A Case of Prolonged Response Despite the Cancellation of Therapy

S.S. SIDOROVA, D.Yu. YUKALCHUK,
D.M. PONOMARENKO, S.P. SIDOROV,
I.I. KAZAKOVA, E.S. TYUMENTSEVA
Combination of Targeted and Immunotherapy
in the First Line of Metastatic Clear Cell Kidney Cancer.
A Clinical Case

D.V. GAVRILYUK, I.P. SAFONTSEV,
I.L. OBRAZ, R.A. ZUKOV
The Effectiveness of Anti-PD-1 Therapy in the Complex
Treatment of Metastatic Melanoma of the Skin

E.R. EREMEEVA, G.R. SETDIKOVA,
V.A. KALYADIN, S.V. GARMASH
Adenocystic Breast Cancer.
A Rare Clinical Case

Medical Forum

Detox Nutrition in Oncological
Diseases

Акинзео®

нетупитант/палоносетрон

ПЕРВАЯ и ЕДИНСТВЕННАЯ
ФИКСИРОВАННАЯ КОМБИНАЦИЯ АНТИЭМЕТИКОВ
ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ТОШНОТЫ и РВОТЫ,
ИНДУЦИРУЕМЫХ ХИМИОТЕРАПИЕЙ,
ИМЕЮЩАЯ ДВОЙНОЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ
В ОДНОЙ КАПСУЛЕ 1,2,*



Комбинация палоносетрона – мощного антагониста 5-HT₃ рецепторов, и нетупитанта – высокоселективного длительно действующего антагониста NK₁ рецепторов^{1,3,4,6}

Полный ответ** на применение Акинзео® наблюдался у ~90%*** пациентов, получающих ВЭХТ с цисплатином⁵

* Препарат Акинзео показан для профилактики острой и отсроченной тошноты и рвоты у взрослых, вызванной проведением высокоэметогенной химиотерапии на основе цисплатина, и для профилактики острой и отсроченной тошноты и рвоты у взрослых, вызванной проведением умеренноэметогенной химиотерапии.

** Полный ответ: отсутствие рвоты и отсутствие потребности в применении резервной терапии (rescue medication)

*** Полный ответ наблюдался у 89,6% пациентов в течение обеих фаз ТРХТ в острую фазу – у 98,5%; в отсроченную фазу – у 90,4%⁵

Международное рандомизированное двойное слепое исследование фазы III в параллельных группах с участием 1455 пациентов, ранее не получавших химиотерапию и находившихся на умеренно эметогенной (антрациклин-циклофосфамид) химиотерапии. Оценивалась эффективность и безопасность однократной пероральной дозы комбинации нетупитанта 300 мг и палоносетрона 0,5 мг по сравнению с однократной пероральной дозой (0,5 мг) палоносетрона. Все пациенты также получали пероральный дексаметазон только в первый день (12 мг в группе «нетупитант+палоносетрон» и 20 мг в группе палоносетрона). Первичной конечной точкой эффективности был полный ответ (ПО: отсутствие рвоты, отсутствие потребности в применении резервной терапии) в течение отсроченной (25–120 ч) фазы в цикле 1⁵

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Акинзео® от 17.08.2020. 2. Aapro M, et al. Future Oncol. 2019;15(10):1067-1084. 3. Aapro M, et al. Ann Oncol. 2014;25(7):1328-33. 4. Price K, et al. ACS Chem Neurosci. 2016 Dec 21;7(12):1641-1646. 5. Hesketh P, et al. Ann Oncol. 2014 Jul;25(7):1340-1346. 6. Gralla et al. 2014 pivotal trial as reference

Краткая информация по медицинскому применению препарата АКИНЗЕО®. Регистрационный номер: ЛП-005845. Торговое наименование: Акинзео®. Международное непатентованное наименование (МНН): Нетупитант + палоносетрон. Лекарственная форма: Капсулы, 300 мг + 0,5 мг. Фармакотерапевтическая группа: Противорвотное средство, серотониновых рецепторов (5-HT₃) антагонист. Код АТХ: A04A055. Показания к применению: Профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты у взрослых, вызванной проведением высокоэметогенной химиотерапии на основе цисплатина; профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты у взрослых, вызванной проведением умеренной химиотерапии. Противопоказания: Повышенная чувствительность к действующим веществам или любому другому компоненту препарата. Детский возраст до 18 лет. Беременность. С осторожностью: у пациентов со склонностью к увеличению интервала QT. Беременность и период грудного вскармливания: Планирование беременности. Женщинам, планирующим беременность, перед началом приема препарата рекомендуется убедиться в ее отсутствии. Необходимо принимать контрацептивы в течение 1 месяца после окончания терапии препаратом Акинзео®. Беременность. Исследования на животных показали токсическое воздействие нетупитанта на репродуктивную функцию, включая развитие тератогенного эффекта у кроликов. Применение препарата Акинзео® во время беременности противопоказано. Период грудного вскармливания. Неизвестно, выделяются ли палоносетрон или нетупитант в грудное молоко. Риск для новорожденного не исключен. Не следует применять препарат Акинзео® в период грудного вскармливания. После окончания терапии препаратом Акинзео® рекомендуется еще в течение 1 месяца воздерживаться от кормления грудью. Способ применения и дозы: Для перорального применения. Капсулу необходимо проглатывать целиком независимо от приема пищи. Одну капсулу принять примерно за один час до начала каждого цикла химиотерапии. При одновременном применении с препаратом Акинзео® рекомендуемая пероральная доза дексаметазона должна быть снижена на 50%. Пациенты пожилого возраста. Коррекция дозы для пациентов пожилого возраста не требуется. Пациенты старше 75 лет должны принимать препарат с осторожностью в связи с длительным периодом полувыведения активных веществ и ограниченным опытом применения у данной группы пациентов. Дети. Эффективность и безопасность применения препарата Акинзео® у детей не установлена. Препарат Акинзео® противопоказан у детей младше 18 лет. Пациенты с нарушением функции почек. Коррекция дозы у пациентов с почечной недостаточностью от легкой до умеренной степени не требуется. У пациентов с терминальной стадией заболевания почек, нуждающихся в гемодиализе, данные по эффективности и безопасности препарата Акинзео® у таких пациентов недоступны. Применение препарата Акинзео® таким пациентам не рекомендуется. Пациенты с нарушением функции печени. Коррекция дозы у пациентов с печеночной недостаточностью от легкой до умеренной степени не требуется. У пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени препарат Акинзео® следует использовать с осторожностью в связи с ограниченностью данных о применении препарата Акинзео® у данной группы. Побочные эффекты: Наиболее часто встречающиеся побочные эффекты препарата Акинзео® – головная боль (3,6%), запор (3,0%) и усталость (1,2%). Ни один из этих случаев не был серьезным. Профиль безопасности препарата Акинзео® оценивали в трех двойных слепых активностно-контролируемых исследованиях у 1193 онкологических, получающих по крайней мере один курс высоко- или умеренноэметогенной химиотерапии. Инфекции и инвазии. Редко: цистит. Нарушения со стороны кроветворной системы. Нечасто: нейтропения, лейкоцитоз; редко: нейтропения, лейкоцитоз. Нарушения со стороны обмена веществ и питания. Нечасто: снижение аппетита; редко: гипокальциемия. Нарушения психики. Нечасто: бессонница; редко: острый паник, смена настроения, нарушение сна. Нарушения со стороны нервной системы. Часто: головная боль; нечасто: тошнота; редко: гипестезия. Нарушения со стороны органов чувств. Нечасто: головокружение; редко: конъюнктивит, размытое зрение. Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы. Нечасто: аритмоventрикулярная блокада первой степени, кардиомиопатия, нарушение проводимости сердца; редко: аритмия, аритмоventрикулярная блокада второй степени, блокада ножек пучка Гиса, недостаточность митрального клапана, ишемия миокарда, желудочковая экстрасистолия. Со стороны органов кровообращения. Нечасто: гипертонзия; редко: гипотонзия. Нарушения со стороны дыхательной системы. Нечасто: икота. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта. Часто: запор; нечасто: боль в животе, диарея, диспепсия, метеоризм, тошнота; редко: дисфагия, обложенный язык. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей. Нечасто: алопеция, крапивница. Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани. Редко: боль в спине. Общие нарушения. Часто: усталость; нечасто: астеня; редко: жар, боль в груди, изменение вкусоощущения. Случаи из исследований. Нечасто: повышение уровня печеночных трансаминаз, повышение уровня щелочной фосфатазы в крови, повышение уровня креатинина в крови, удлиненный интервал QT в ЭКГ, редко: повышение уровня билирубина в крови, повышение уровня креатинфосфокиназы в крови, снижение сегмента ST в ЭКГ, отклонение сегмента ST-T в ЭКГ, повышение уровня тропонина. Передозировка. Специальной информации о передозировке препарата Акинзео® при терапии нет. К-за противорвотной активности нетупитанта и палоносетрона, вызванная лекарственными средствами, может быть неэффективна. В случае передозировки препаратом Акинзео® ввиду высокого объема распределения нетупитанта и палоносетрона диализ может быть неэффективен. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Запор. Так как палоносетрон может увеличивать время прохождения в кишечнике, пациентов, страдающих от запоров или с признаками легкой непроходимости кишечника, следует наблюдать после приема. Серотониновый синдром. Сообщения о случаях серотонинового синдрома с использованием 5-HT₃ антагонистов в качестве монотерапии, либо в сочетании с другими серотонинергическими лекарственными средствами, (в том числе селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) и ингибиторами обратного захвата серотонина (ИОЗНС). Рекомендуется соответствующее наблюдение пациентов с серотониновым синдромом. Синдром удлиненного интервала QT. В исследовании ЭКГ у здоровых добровольцев принимавших нетупитант перорально по 200 или 600 мг, в сочетании с палоносетроном, 0,5 мг или 1,5 мг, клинически значимого влияния на параметры ЭКГ выявлено не было. Однако, поскольку препарат Акинзео® содержит антагонист рецепторов 5-HT₃, следует проявлять осторожность при его одновременном приеме с лекарственными средствами, которые увеличивают интервал QT для пациентов, у которых диагностировалось, или может развиться удлинение интервала QT. За более подробной информацией о препарате обратиться к инструкции по медицинскому применению препарата Акинзео®, капсулы, 300 мг + 0,5 мг, ООО «Берлин-Хем/А.Менарини». Распространяется по лицензии Хелсинг Хельска СА, Швейцария.

Распространяется по лицензии Хелсинг Хельска СА, Швейцария. Для специалистов здравоохранения, RU-AKY-06-2020-003-print, Дата одобрения: 26.01.2021
ООО «Берлин-Хем/А.Менарини» 123317, Москва, Пресненская набережная д. 10, БЦ «Башня на Набережной», Блок Б. Тел.: (495)-785-01-00, доб. 158; факс: (495)-785-01-01

БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ



Клинический случай длительного применения ниволумаба у пациента при прогрессировании ранней стадии рака легкого

Э.В. Семенов, 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: Семенов Э.В., Зуков Р.А. Клинический случай длительного применения ниволумаба у пациента при прогрессировании ранней стадии рака легкого. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (35): 6–10.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-35-6-10

В статье представлен клинический случай лечения пациента 1970 года рождения, у которого в октябре 2016 г. был установлен диагноз «периферический рак верхней доли левого легкого I стадии», выполнено радикальное хирургическое лечение. В ноябре 2017 г., по данным компьютерной томографии органов грудной клетки, выявлен местный рецидив, после чего осуществлена пробная торакотомия, поскольку радикальное удаление опухоли было невозможно из-за инвазии в верхнюю полую вену. Проведен курс стереотаксической лучевой терапии на конгломерат бифуркационных лимфоузлов (суммарная очаговая доза 49 Гр), после которого с апреля 2018 г. по апрель 2019 г. отсутствовали признаки прогрессирования заболевания. В мае 2019 г. выявлено прогрессирование заболевания, назначена первая линия лекарственной терапии 4-го цикла по схеме TP (наклитаксел + карбоплатин). С августа по ноябрь 2019 г. отмечена стабилизация заболевания. В январе 2020 г. выявлено очередное прогрессирование, проведено типирование опухолевых клеток: мутаций в гене EGFR не выявлено, транслокации ALK, ROS 1 не выявлено, экспрессия PD-L1 негативная.

С января 2020 г. по январь 2022 г. проводилась терапия ингибитором контрольных точек (ниволумабом) – 49 курсов, на фоне лечения отмечается стойкий частичный ответ по шкале RECIST 1.1. Нежелательных явлений на фоне проводимого лечения не зарегистрировано.

Ключевые слова: рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, ингибиторы контрольных точек, ниволумаб, торакотомия, химиотерапия

Введение

Ежегодно в мире диагноз злокачественного новообразования (ЗНО) легких ставится 2,2 млн пациентов, смертность от данного заболевания достигает 1,8 млн случаев в год [1]. Более 85% случаев рака легкого составляет немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ). На конец 2020 г. в территориальных онкологических учреждениях России

состояли на учете около 4 млн пациентов, из них 3,6% с ЗНО трахеи, бронхов и легкого, что составляет порядка 143 тыс. пациентов [2, 3]. Несмотря на успехи последних лет в лечении НМРЛ, до сих пор не удалось достигнуть значительных результатов долгосрочной выживаемости. Появление ингибиторов контрольных точек иммунного ответа существенно изменило



подходы в лечении распространенных онкологических заболеваний, включая НМРЛ [5]. На сегодняшний день наиболее изученными и представляющими особый интерес в иммунотерапии ЗНО являются две контрольные точки иммунного ответа: ассоциированная с цитотоксическим Т-лимфоцитом 4-рецептором (CTLA-4) и рецептором программированной клеточной смерти 1 (PD-L1) [6–8]. Основными ингибиторами контрольных точек, нацеленными на PD-1/PD-L1, являются атезолизумаб (Тецентрик), дурвалумаб (Имфинзи), пембролизумаб (Китруда), а также ниволумаб (Опдиво).

Ниволумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело класса IgG4 к рецептору PD-1. Препарат селективно блокирует взаимодействие между PD-1 и его лигандами PD-L1 и PD-L2, то есть подавляет механизм, участвующий в развитии иммунологической толерантности [6, 7]. Ниволумаб показал преимущество в выживаемости по сравнению со стандартной терапией в рандомизированных исследованиях III фазы CheckMate 017, 057, 063, 003 [4, 8, 9].

Особый интерес представляет использование ниволумаба у предлеченных больных НМРЛ, поскольку данный препарат увеличивает выживаемость и обладает лучшим профилем безопасности по сравнению со стандартной химиотерапией [4, 9]. Для оценки и обсуждения возможностей данной терапевтической опции представляем клинический случай.

Клинический случай

Пациент Р., 1970 года рождения, в сентябре 2016 г. направлен из поликлиники по месту жительства для консультации в Красноярский краевой клинический онкологический диспансер (КККОД) с подозрением на очаговое образование правого легкого, выявленное по данным рентгенографии органов грудной клетки в ходе диспансеризации. Обследован в КККОД. Компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки от сентября 2016 г.: в проекции S2 слева определяется объемное образование размером до 24 мм в диаметре. Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства от сентября 2016 г.: гепатомегалия. Очаговая патология не определяется. Спирография от сентября 2016 г.: жизненная емкость легких в норме, нарушения проводимости верхних дыхательных путей не определяются. Фиброгастродуоденоскопия от сентября 2016 г.: рубцовая деформация луковицы двенадцатиперстной кишки (ДПК), бульбит. Фибробронхоскопия: гиперпластический бронхит I степени. Хронические заболевания в анамнезе: хроническая язвенная болезнь луковицы ДПК, стадия ремиссии; хронический гастрит, стадия ремиссии. Решением врачебного консилиума (ВК) КККОД в конце сентября 2016 г. пациент госпитализиро-

ван в торакальное отделение для оперативного лечения. В октябре 2016 г. выполнена торакотомия, расширенная верхняя лобэктомия слева. Гистологическое исследование опухоли легкого от октября 2016 г.: картина умеренно дифференцированной аденокарциномы. Гистологическое исследование лимфатических узлов: в бронхоплевональных лимфатических узлах метастазов не найдено.

В октябре 2016 г. выставлен основной диагноз: периферический рак верхней доли правого легкого Ib стадии (T1dN0M0).

С октября 2016 г. по июнь 2017 г. – регулярное динамическое наблюдение в условиях КККОД, данных за прогрессирование или рецидив заболевания не выявлено.

При контрольном осмотре в условиях онкологического диспансера в сентябре 2017 г. по данным КТ органов грудной клетки выявлено увеличение бифуркационной группы лимфатических узлов до 15 мм. По данным объективного осмотра и результатам УЗИ брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза, данных за рецидив или прогрессирование заболевания не определяется. Увеличение лимфатических узлов расценено как реактивное состояние. Принято решение о проведении КТ органов грудной клетки через два месяца с целью оценки динамики заболевания.

По данным КТ органов грудной клетки от ноября 2017 г., увеличение бифуркационных лимфатических узлов до 20 мм. По данным объективного статуса и результатам УЗИ брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза, данных за рецидив или прогрессирование заболевания не определяется. Учитывая отрицательную динамику по данным КТ, принято решение о назначении позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), и проведении типирования опухолевой ткани в отношении мутации EGFR. В декабре 2017 г. выполнена ПЭТ-КТ с 18-фтордезоксиглюкозой (18F-ФДГ): метаболически активный конгломерат бифуркационных лимфатических узлов средостения вторичного характера размерами до 33 × 25 × 29 мм.

Статус мутации EGFR от декабря 2017 г. – отрицательный. В январе 2018 г. по решению ВК КККОД пациент госпитализирован в торакальное отделение для планового оперативного лечения. Выполнены торакотомия справа, пневмолиз, пункционная биопсия опухоли средостения. Радикальное оперативное лечение не проведено в связи с инвазией опухоли в верхнюю полую вену (ВПВ). По результатам цитологического исследования пунктата опухоли, цитологическая картина аденокарциномы.

В ноябре 2018 г. выставлен основной диагноз: периферический рак верхней доли правого легкого Ib стадии (T1dN0M0). Состояние после верхней



лобэктомии от сентября 2016 г. Прогрессирование – метастазы в лимфатические узлы средостения. Состояние после диагностической торакотомии от января 2018 г. Учитывая расположение опухоли, принято решение направить пациента в Национальный медицинский исследовательский центр (НМИЦ) онкологии им. Н.Н. Блохина для решения вопроса о дальнейшем лечении.

В феврале 2018 г. пациент госпитализирован в торакальное отделение НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Выполнена эксплоративная торакотомия. Радикальный объем невозможен в связи с распространенной инвазией опухоли в ВПВ. В марте 2018 г. в условиях радиотерапевтического отделения проведена стереотаксическая лучевая терапия на конгломерат паратрахеальных лимфатических узлов, суммарная очаговая доза (СОД) 49 Гр.

С апреля 2018 г. по апрель 2019 г. пациент регулярно наблюдался в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. По данным объективного осмотра и результатам проведенных инструментальных методов исследования, признаков прогрессирования или генерализации заболевания не определялось.

В мае 2019 г. на очередном контрольном осмотре, по данным КТ органов грудной клетки, обнаружено очаговое образование в S5 правого легкого до 5 мм в диаметре. По данным УЗИ забрюшинного пространства, очаговое образование в правом надпочечнике до 35 мм в диаметре, активно накапливающее контраст. КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства от мая 2019 г.: очаговое образование в проекции правого надпочечника размерами до 31 × 23 мм, активно накапливающее контрастный препарат.

На ВК НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина принято решение о проведении лекарственной терапии по схеме ТР (паклитаксел + карбоплатин). С июня по август 2019 г. пациент получил четыре курса первой линии лекарственной противоопухолевой терапии: паклитаксел 175 мг/м² + карбоплатин АУС 5. Лечение перенес удовлетворительно.

В сентябре 2019 г., по данным обследования, проведенного в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, у пациента отмечается стабилизация опухолевого процесса. КТ органов грудной клетки от сентября 2019 г.: в правом легком сохраняются линейные фиброзные тяжи послеоперационного характера, иных метастатических очагов в легких не определяется. КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным контрастным усилением: отмечается уменьшение образования в правом надпочечнике с 34 × 23 до 31 × 23 мм. Пациенту рекомендован контрольный осмотр в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина через два месяца.

На контрольном осмотре в ноябре 2019 г.: по данным КТ органов грудной клетки, измене-

ний в сравнении с сентябрем не определяется; по данным КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным контрастным усилением, образование в правом надпочечнике прежних размеров, другой очаговой патологии не определяется. Заключение: стабилизация опухолевого процесса.

На контрольном осмотре в январе 2020 г. состояние пациента удовлетворительное, жалоб не предъявляет. По данным КТ органов грудной клетки от января 2020 г., динамика в сравнении с сентябрем 2019 г. отсутствует. По данным КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным контрастным усилением, отмечается увеличение образования в правом надпочечнике с 31 × 23 до 38 × 26 мм, а также появление лимфатического узла под левой почечной ножкой до 18 мм в диаметре, активно накапливающего контрастный препарат. Пациенту проведено повторное типирование опухоли в январе 2020 г.: мутаций в гене EGFR не выявлено, транслокации ALK, ROS 1 не выявлено, экспрессия PD-L1 негативная.

Решением ВК НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина назначено проведение иммунотерапии: ниволумаб 240 мг внутривенно капельно с кратностью один раз в 14 дней.

С января по март 2020 г. проведено пять курсов лекарственной противоопухолевой терапии препаратом ниволумаб в условиях НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, терапии пациент переносил удовлетворительно.

КТ органов грудной полости от марта 2020 г.: в правом легком сохраняются фиброзные тяжи (без динамики от 2019 г.), увеличенных лимфатических узлов не определяется. По данным КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным контрастным усилением, отмечается уменьшение образования в левом надпочечнике с 38 × 26 до 30 × 16 мм, лимфатический узел под правой почечной ножкой уменьшился с 18 до 7 мм в диаметре. Для продолжения терапии пациент направлен в КККОД им. А.И. Крыжановского.

С марта 2020 г. пациент продолжил лечение в условиях КККОД им. А.И. Крыжановского. По результатам проведенных лабораторно-инструментальных исследований у пациента отмечалась стабилизация состояния, для оценки костной системы выполнено радиоизотопное исследование (ОФЭКТ/КТ) костной системы, по результатам: картина очагового (n = 4) поражения костной системы, некоторые очаги с признаками минимальной гиперметаболической активности. Проведена дистанционная консультация с НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина: скелетнографическая картина характерна для дегенеративно-дистрофических нарушений в позвоночнике и суставах, признаков метастатического поражения костной системы не выявлено.



С января по декабрь 2020 г. пациент получил 22 курса иммунотерапии: ниволумаб с кратностью один раз в 14 дней, дозировка 240 мг. На фоне терапии состояние удовлетворительное, жалоб не предъявляет, по результатам проведенных лабораторно-инструментальных обследований отмечается положительная динамика. В декабре 2020 г. выполнена ПЭТ-КТ с ¹⁸F-ФДГ: участков патологической гиперметаболической активности ФДГ не выявлено. КТ органов грудной полости и забрюшинного пространства с внутривенным контрастным усилением: состояние после верхней лобэктомии справа, объемное образование правого надпочечника до 19 × 12 мм в диаметре, патологически измененных лимфатических узлов в проекции правой почечной ножки не определяется.

С января 2020 г. по январь 2022 г. пациент получил 49 курсов иммунотерапии. На момент осмотра в конце января 2021 г.: общее состояние удовлетворительное, жалоб не предъявляет, по результатам объективного осмотра и данных лабораторно-инструментальных методов исследования, признаков прогрессирования или генерализации заболевания не выявлено. КТ органов грудной клетки: состояние стабильное, дополнительные образования в легких не определяются, лимфатические узлы в средостении не визуализируются. По данным КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным контрастным усилением, очаговое образование в левом надпочечнике размерами до 19 × 12 мм, без динамики от января 2021 г., измененные лимфатические узлы в исследуемых зонах не определяются.

Для оценки костной системы в декабре 2021 г. повторно выполнено радиоизотопное исследование (ОФЭКТ/КТ) костной системы: динамика положительная по сравнению с предыдущим исследованием от марта 2020 г., ранее выявленные очаги метаболически неактивны.

Основной диагноз на январь 2022 г.: периферический рак верхней доли правого легкого Ib стадии (T1dN0M0). Состояние после верхней лобэктомии от сентября 2016 г. Прогрессирование от января 2018 г. – метастазы в лимфатические узлы средостения. Состояние после диагностической торакотомии от января 2018 г. Состояние после повторной диагностической торакотомии от февраля 2018 г. (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина). Стереотактическая лучевая терапия от марта 2018 г., СОД 49 Гр. Прогрессирование от мая 2018 г., метастазы в правое легкое, правый надпочечник. Четыре курса полихимиотерапии по схеме TP с июня по август 2019 г. Прогрессирование от ноября 2019 г.: продолженный рост опухоли в правом надпочечнике, метастазы в лимфатический узел забрюшинного пространства справа. Ниволумаб N.49. Частичный ответ по шкале RECIST 1.1.

Обсуждение

Вторая линия противоопухолевой лекарственной терапии применяется при прогрессировании опухолевого процесса у пациентов на фоне первой линии лечения. При этом должен учитываться целый ряд факторов: предшествующая терапия, уровни биомаркеров, влияние на качество жизни пациента, сопутствующие заболевания и др. После первой линии химиотерапии рекомендуется иммунотерапия моноклональными антителами к PD-(L)1, если они не использовались в первой линии: ниволумабом или атезолизумабом (независимо от уровня PD-L1), а также пембролизумабом при экспрессии PD-L1 $\geq 1\%$ на опухолевых клетках [4, 5]. Как правило, эффективность моноклональных антител возрастает с увеличением уровня экспрессии PD-L1 [4].

В 2016 г. в России при распространенном НМРЛ во второй линии терапии был одобрен для применения препарат ниволумаб на основании результатов клинического исследования НОМЕР [5–7].

В рамках описанного клинического случая у пациента Р., несмотря на раннюю стадию, отмечалось активное прогрессирование заболевания через 13 месяцев после проведенного радикального хирургического лечения. После радикальной операции проведена стереотаксическая лучевая терапия, однако у пациента наблюдалось прогрессирование заболевания, в связи с чем назначена химиотерапия первой линии [4], через пять месяцев после проведенного лечения вновь отмечено прогрессирование. Несмотря на отсутствие мутаций в гене EGFR, а также транслокации ALK, ROS 1 и экспрессии PD-L1, являющихся факторами неблагоприятного прогноза [9], пациенту, согласно клиническим рекомендациям, назначается вторая линия терапии ингибитором иммунных точек (ниволумабом) [4]. Но фоне длительной терапии ниволумабом у пациента в течение двух лет отмечается стабилизация опухолевого процесса без проявления нежелательных, в том числе иммуноопосредованных, явлений на фоне всей терапии, что говорит о ее высокой эффективности и безопасности.

Заключение

На сегодняшний день лечение больных раком легкого ингибиторами контрольных точек иммунитета является одним из наиболее перспективных направлений противоопухолевой лекарственной терапии. Открытие рецептора PD-L1 японским ученым Тасуку Хондзэ в 1992 г. стало началом изучения новых регуляторных механизмов активации иммунного ответа. Разработка препаратов, ингибирующих PD-L1-точки иммунного контроля, существенно изменила стандарты лечения распространенных онкологиче-



ческих заболеваний, в том числе и рака легкого. Эти препараты продемонстрировали не только высокую клиническую эффективность при многих солидных опухолях, но и благоприятный профиль безопасности.

В представленном клиническом случае отмечается стойкий частичный ответ на длительную

(49 курсов) иммунотерапию анти-PD-1-препаратом – ниволумабом. Нежелательных, в том числе иммуноопосредованных, явлений на фоне терапии не отмечалось. ☺

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. GLOBOCAN 2018: Estimates cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2018. Available at: <http://globocan.iarc.fr>.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2021.
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2020.
4. Лактионов К.К., Артамонова Е.В., Борисова Т.Н. и др. Клинические рекомендации «Злокачественные новообразования бронхов и легкого». Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России», Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии». 2021.
5. Antonia S.J., Borghaei H., Ramalingam S.S., et al. Four-year survival with nivolumab in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer: a pooled analysis. *Lancet Oncol.* 2019; 20 (10): 1395–1408.
6. Brahmer J.R., Horn L., Jackman D., et al. Five year follow-up from the CA209–003 study of nivolumab in previously treated advanced non-small cell lung cancer: clinical characteristics of long-term survivors. Presented at 2017 AACR Annual Meeting; April 1–5, 2017; Washington, DC. Abstract CT077.
7. Malhotra J., Jabbour S.K., Aisner J., et al. Current state of immunotherapy for non-small cell lung cancer. *Transl. Lung Cancer Res.* 2017; 6 (2): 196–211.
8. Ricciuti B., Genova C., Bassanelli M., et al. Safety and efficacy of nivolumab in patients with advanced non-small-cell lung cancer treated beyond progression. *Clin. Lung Cancer.* 2019; 20 (3): 178–185.e2.
9. Herbst R.S., Baas P., Kim D.W., et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2016; 387 (10027): 1540–1550.

A Clinical Case of Long-term Use of Nivolumab for the Treatment of a Patient with the Progression of Early Stage Lung Cancer

E.V. Semenov, PhD^{1,2}, R.A. Zukov, PhD, Prof.^{1,2,3}

¹ A.I. Kryzhanovsky Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary

² V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University

³ Federal Siberian Scientific and Clinical Center

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

The article presents a clinical case of treatment of a patient born in 1970, who was diagnosed with stage I peripheral cancer of the upper lobe of the left lung in October 2016, and underwent radical surgical treatment. In November 2017 according to CT thorax a local relapse was detected, after which a trial thoracotomy was performed, since radical removal of the tumor was impossible due to invasion of the superior vena cava. A course of stereotactic radiation therapy was conducted on a conglomerate of bifurcation lymph nodes, total radiation dose of 49 Gy, after which there were no signs of disease progression from April 2018 to April 2019. In May 2019 the progression of the disease was revealed, the first line of drug therapy of the 4th cycle was prescribed according to the TR scheme (paclitaxel + carboplatin). From August to November 2019 the stabilization of the disease is noted. In January 2020 another progression was revealed, tumor cells were typed in relation to: mutations in the EGFR gene were negative, translocations of ALK, ROS 1 were not detected, PD-L1 expression was negative. From January 2020 to January 2022, therapy with a checkpoint inhibitor (nivolumab) was carried out – 49 courses, during the treatment there is a persistent partial response on the RECIST 1.1 scale. No adverse events were registered during the treatment.

Key words: lung cancer, non-small cell lung cancer, checkpoint inhibitors, nivolumab, thoracotomy, chemotherapy



НАЦИОНАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ ПРОГРАММА {2030}

NOP2030.RU

**СОБИРАЕМ
ДЕЛИМСЯ ИНФОРМАЦИЕЙ
АНАЛИЗИРУЕМ**



Реклама



ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКИЙ ПОРТАЛ



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



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

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





Химиоиммунотерапия немелкоклеточного рака легкого. Случай длительного ответа, несмотря на отмену терапии

Д.М. Пономаренко, Д.Ю. Юкальчук, С.С. Сидорова,
Е.В. Снетков, Ю.А. Чапыгина

Адрес для переписки: Дмитрий Михайлович Пономаренко, dmitry@ood38.ru

Для цитирования: Пономаренко Д.М., Юкальчук Д.Ю., Сидорова С.С. и др. Химиоиммунотерапия немелкоклеточного рака легкого. Случай длительного ответа, несмотря на отмену терапии. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (35): 12–14.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-35-12-14

В статье представлен клинический случай достижения длительной ремиссии у пациента с диссеминированным плоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого на комбинированной терапии пембролизумабом, паклитакселом и карбоплатином, несмотря на раннюю отмену терапии после развития иммуноопосредованного гепатита.

Ключевые слова: диссеминированный плоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого, пембролизумаб, паклитаксел, карбоплатин

Ингибиторы контрольных точек иммунитета изменили парадигму лечения метастатического немелкоклеточного рака легкого с отсутствием драйверных мутаций. В первой линии терапии в случаях умеренной экспрессии PD-L1 наиболее эффективным подходом является использование комбинированной химиоиммунотерапии [1]. В зависимости от клинической ситуации могут быть использованы комбинации химиотерапии с пембролизумабом [2, 3] как при плоскоклеточном, так и неплоскоклеточном раке легкого, двойная иммунотерапия ниволюмабом и ипилимумабом с двумя циклами химиотерапии [4], а также в случаях аденокарциномы легкого возможно применение комбинации атезолизумаба, химиотерапии и бевацизумаба [5].

Клинический случай

Пациент 1959 г. рождения, заядлый курильщик, обратился в Иркутский областной онкологический диспансер в сентябре 2019 г. с жалобами на нарастающую слабость, кашель, кровохарканье, снижение веса. При обследовании (рис. 1, 2) выявлена опухоль правого легкого с поражением промежуточного, верхнедолевого и правого главного бронхов с инвазией в ствол правой легочной артерии, метаста-

зами в паренхиму легких, забрюшинные лимфоузлы и левый надпочечник, осложненная ателектазом средней доли и кровохарканьем. Морфологическое, цитологическое и гистологическое исследования установили плоскоклеточный рак без ороговения. Гистогенез опухоли был подтвержден иммуногистохимическим исследованием, которое также выявило умеренную позитивную экспрессию PD-L1 в 30% опухолевых клеток (клон DAKO 22C3). Установлен диагноз: центральный плоскоклеточный рак правого легкого T3N2M1c IV стадии.

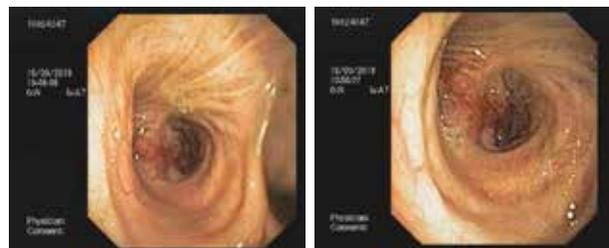


Рис. 1. Фибробронхоскопия от 16.09.2019. Опухоль правого легкого с поражением промежуточного бронха, распространением на устье верхнедолевого бронха, правый главный бронх

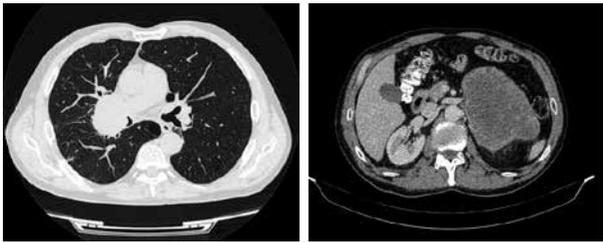


Рис. 2. МСКТ от сентября 2019 г. (до лечения). Опухоль в корне правого легкого, метастаз в левый надпочечник

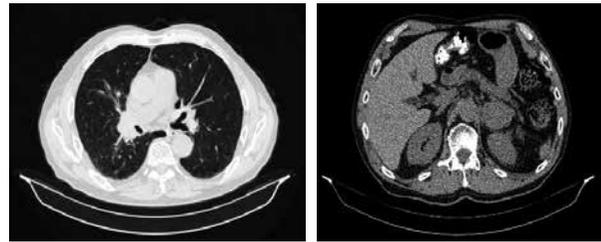


Рис. 4. МСКТ от 09.07.2020. Сохраняющийся эффект от лечения

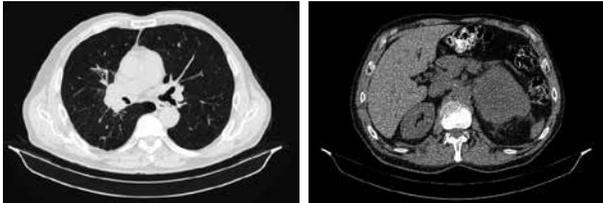


Рис. 3. МСКТ от 02.12.2019. Частичный регресс опухоли в соответствии с RECIST 1.1

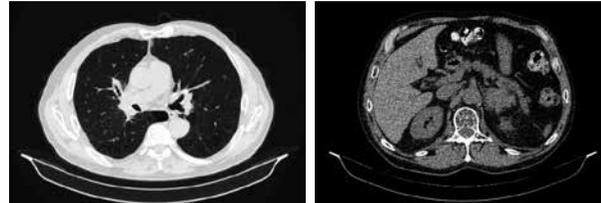


Рис. 5. МСКТ от 12.02.2021. Сохраняющийся эффект от лечения

С 8 октября по 10 декабря 2019 г. проведено четыре курса химиоиммунотерапии пембролизумабом, паклитакселом и карбоплатином. На фоне лечения состояние пациента улучшилось, уменьшились слабость, кашель, исчезло кровохаркание, отмечено увеличение веса на 5 кг (7% от массы тела). При контрольном обследовании в декабре 2019 г., по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), достигнута частичная регрессия опухоли с уменьшением на 42% в соответствии с RECIST 1.1 (рис. 3).

После четырех курсов химиоиммунотерапии пациенту был назначен пембролизумаб в монорежиме 200 мг в/в один раз в три недели. Были выполнены введения 30 декабря 2019 г. и 21 января 2020 г. Одновременно отмечалось увеличение показателей аспаратаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) до 1-й степени токсичности по СТС АЕ v5.0 к четвертому курсу химиоиммунотерапии. После второго введения пембролизумаба в монорежиме при оценке лабораторных показателей 10 февраля 2020 г. зарегистрирована 3-я степень токсичности в соответствии с СТС АЕ v5.0. Показатели АЛТ и АСТ достигли 458,88 ед/л (норма 0,00–31,00 ед/л) и 294,63 ед/л (норма 0,00–32,00 ед/л) соответственно.

Наряду с этим произошло увеличение общего билирубина до 44,1 мкмоль/л (норма 6,6–28,2 мкмоль/л) – 2-я степень токсичности. Выполнены исследование маркеров гепатитов В и С и ультразвуковое исследование печени и желчных путей, не выявившие клинически значимых отклонений. Пациенту был установлен диагноз: иммуноопосредованный гепатит 3-й степени токсичности. Терапия пембролизумабом была отменена, пациент госпитализирован, назначены инфузионная терапия, адеметионин, преднизолон

в дозе 150 мг (2 мг/кг) в сутки, омепразол, калия и магния аспарагинат перорально. Показатели АЛТ, АСТ и билирубина снизились до уровня, соответствующего 1-й степени токсичности, в течение двух недель терапии глюкокортикоидами и нормализовались на пятой неделе лечения. После нормализации показателей преднизолон был отменен с постепенным снижением дозы. Пациент продолжил активное наблюдение, и при контрольных обследованиях сохранялся ранее описанный положительный эффект (рис. 4, 5), хотя терапия пембролизумабом не возобновлялась.

Достигнутая в декабре 2019 г. частичная регрессия опухоли сохранялась до июля 2021 г., когда было выявлено прогрессирование опухоли (рис. 6) с увеличением первичной опухоли в корне правого легкого, ростом метастаза в левом надпочечнике и появлением метастазов в печени. Пациенту была назначена терапия второй линии доцетакселом, проведено три курса. Лучший ответ на лечение – стабилизация. Пациент погиб от прогрессирующего опухолевого процесса в ноябре 2021 г.

Обсуждение

Лечение ингибиторами контрольных точек иммунитета может быть связано с рядом неблагоприятных иммуноопосредованных явлений:

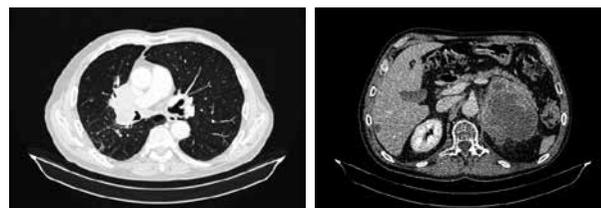


Рис. 6. МСКТ от 21.07.2021. Прогрессирование с увеличением опухоли в корне правого легкого, левом надпочечнике и появлением метастазов в печени



гипо- и гипертиреоз, общие симптомы, такие как усталость или миалгия, респираторные расстройства и кожные расстройства, расстройства желудочно-кишечного тракта, включая энтероколиты и гепатит [6]. В представленном нами случае пациент с плоскоклеточным раком легкого и умеренной экспрессией PD-L1 получал комбинированную химиоиммунотерапию. Терапия пембролизумабом была прекращена после шести введений (четыре месяца терапии) вследствие развившегося иммуноопосредованного гепатита 3-й степени тяжести. После коррекции возникшего осложнения, в соответствии с клиническими рекомендациями, терапия пембролизумабом не возобновлялась [6].

Однако достигнутый объективный ответ в виде частичной регрессии опухоли сохранялся после отмены терапии еще в течение полутора лет. Такой длительно сохраняющийся эффект от проведенного лечения после его отмены говорит об эффективности комбинированной хи-

миоиммунотерапии с использованием пембролизумаба. Вероятно, пациенты, отвечающие на терапию ингибиторами контрольных точек иммунитета, имеют большую предрасположенность к развитию иммуноопосредованных побочных эффектов [7]. У нашего пациента общая продолжительность времени без прогрессирования с момента начала терапии пембролизумабом, карбоплатином и паклитакселом составила 21 месяц, а продолжительность жизни – 26 месяцев.

Заключение

Комбинация химиотерапии и пембролизумаба является эффективной опцией для лечения пациентов с метастатическим НМРЛ с умеренной экспрессией PD-L1 и может индуцировать длительные по продолжительности ответы на терапию, несмотря на прекращение лечения вследствие развившихся иммуноопосредованных побочных эффектов. ☺

Литература

1. 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; 10 (3s2): 40–59.
2. 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: 1657–1669.
3. 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: 881–895.
4. 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: 198–211.
5. 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: 2288–2301.
6. Проценко С.А., Антимоник Н.Ю., Баллюзек М.Ф. и др. Практические рекомендации по управлению иммуноопосредованными нежелательными явлениями. Злокачественные опухоли: практические рекомендации RUSSCO. 2021; 11 (3s2): 187–223.
7. Das S., Johnson D.B. Immune-related adverse events and anti-tumor efficacy of immune checkpoint inhibitors. *J. Immunother. Cancer.* 2019; 7: 306.

Chemoimmunotherapy of Non-Small Cell Lung Cancer. A Case of Prolonged Response Despite the Cancellation of Therapy

D.M. Ponomarenko, D.Yu. Yukalchuk, S.S. Sidorova, E.V. Snetkov, Yu.A. Chapygina

Irkutsk Regional Oncological Dispensary

Contact person: Dmitry M. Ponomarenko, dmitry@ood38.ru

The article presents a clinical case of achieving long-term remission in a patient with disseminated squamous non-small cell lung cancer on combination therapy with pembrolizumab, paclitaxel and carboplatin, despite the early cancellation of therapy after the development of immuno-mediated hepatitis.

Key words: disseminated squamous non-small cell lung cancer, pembrolizumab, paclitaxel, carboplatin

6500 +

сотрудников

2001

год основания

70 +

филиалов



Р-ФАРМ

Инновационные
технологии
здоровья

Исследования
и разработки

Производство

Маркетинг

Дистрибуция

на правах рекламы

Группа компаний «Р-Фарм» – один из лидеров инновационных технологий здоровья.

Миссия «Р-Фарм» – повышение доступности передовых методов диагностики, профилактики и терапии.

Группа предлагает комплексные решения для системы здравоохранения и специализируется на исследованиях, разработке, производстве, коммерциализации высокотехнологичных лекарственных средств, лабораторного оборудования, медицинской техники, а также товаров для красоты и здоровья.

www.r-pharm.com



Комбинация таргетной и иммунотерапии в первой линии метастатического светлоклеточного рака почки. Клинический случай

С.С. Сидорова, Д.Ю. Юкальчук, Д.М. Пономаренко, С.П. Сидоров, И.И. Казакова, Е.С. Тюменцева

Адрес для переписки: Светлана Сергеевна Сидорова, s_koninina@mail.ru

Для цитирования: Сидорова С.С., Юкальчук Д.Ю., Пономаренко Д.М. и др. Комбинация таргетной и иммунотерапии в первой линии метастатического светлоклеточного рака почки. Клинический случай. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (35): 16–21.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-35-16-21

Одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований мочевыделительной системы является рак паренхимы почки – почечно-клеточный рак (ПКР). Ежегодно в России фиксируется около 20 тыс. новых случаев рака почки, из них 20% составляют пациенты с метастатическим ПКР (мПКР), основным методом лечения которых является противоопухолевая лекарственная терапия. Появление ингибиторов контрольных точек изменило представление о возможностях терапии мПКР. Применение комбинаций иммуноонкологических препаратов с мультикиназными ингибиторами позволило увеличить общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования пациентов с мПКР, имеющих промежуточный или высокий риск. В статье продемонстрирован клинический случай успешного применения комбинации пембролизумаба и акситиниба у пациента с метастатическим светлоклеточным раком почки.

Ключевые слова: метастатический почечно-клеточный рак, пембролизумаб, акситиниб

Рак паренхимы почки (почечно-клеточный рак, ПКР) – группа злокачественных новообразований почки, развивающихся из эпителия проксимальных канальцев или собирательных трубочек [1]. В 2020 г. в России зарегистрировано 19 955 новых случаев ПКР, в 20,8% случаев диагностирован генерализованный опухолевый процесс. Летальность в течение года после постановки на учет составила 14,1%, при этом отмечается постепенное снижение показателя летальности за последние пять лет [2], что связано не только с ранней диагностикой, но и изменением подходов к лекарственному противоопухолевому лечению.

Первым препаратом для иммунотерапии ПКР в 1985 г. стал интерлейкин 2, его действие направлено на стимуляцию Т-лимфоцитов для распознавания и уничтожения опухолевых клеток [3]. Частота объективного ответа (ЧОО) на терапию интерлейкином 2 состав-

ляет от 2 до 27% [3, 4]. Но из-за высокой частоты нежелательных явлений (гипотензия; токсическое повреждение почек, сердца, желудочно-кишечного тракта, печени; синдром капиллярной утечки и т.д.) и низкой эффективности монотерапия интерферонами не рекомендуется в первой линии лечения метастатического ПКР (мПКР).

Ингибиторы тирозинкиназ (ТКИ) изменили прогноз мПКР, так как вызывали существенный уровень ответа и улучшали показатели выживаемости [5]. Но у большинства пациентов в конечном итоге развивались лекарственная устойчивость и прогрессирование заболевания во время терапии [6–8].

Основой для разработки новых иммунотерапевтических препаратов послужили результаты исследований, показавшие, что опухолевые клетки используют механизмы для «ускользания» от иммунологического надзора, которые блокируют рецепторы Т-клеток –



так называемые контрольные точки иммунитета [9]. Наиболее изученными из них являются CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4 – CD152) [10] и PD-1 (programmed cell death pathway 1) [11]. Преимущество в лечении показали комбинированные режимы применения иммуноонкологических препаратов с ингибиторами тирозинкиназ. Комбинация ингибитора PD-L1 пембролизумаба с ингибитором тирозинкиназ акситинибом в первой линии терапии у пациентов с мПМКР по сравнению со стандартной терапией сунитинибом показала свое преимущество в ходе многоцентрового рандомизированного клинического исследования III фазы KEYNOTE-426 [12]. Комбинированный режим продемонстрировал снижение риска смерти на 47%, увеличение общей выживаемости (ОВ) и снижение риска прогрессирования заболевания на 31%. На основании этого исследования комбинация пембролизумаба с акситинибом одобрена в первой линии терапии мПМКР.

Клинический случай

Пациент Б., 59 лет, обратился в Областной онкологический диспансер г. Иркутска в декабре 2020 г. Активно жалоб не предъявлял. Состояние удовлетворительное, по шкале ECOG 1 балл, по шкале Карновского > 80%. При прохождении профосмотра по месту жительства на цифровой флюорограмме выявлены множественные очаговые тени в легких, проведено дообследование, по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) выявлена опухоль правой почки.

Курил в течение 20 лет по полпачки в сутки. Индекс курения – 10. Наследственность онкологическими заболеваниями неотягощена. Сопутствующая патология: гипертоническая болезнь 3-й степени в течение 12 лет, контролируемая, целевой уровень артериального давления (АД) менее 130/80 мм рт. ст., риск 4 (дислипидемия, гипертрофия левого желудочка, индекс курения – 10), хроническая сердечная недостаточность 0 с нормальной фракцией выброса 66%. Ожирение I-й степени, абдоминально-конституциональное (индекс массы тела 30,7 кг/м²).

На основании данных проведенного комплексного обследования диагностирована опухоль правой почки 134 × 97 × 131 мм, интимно прилежащая к селезеночному углу толстой кишки и нижнему краю печени (по шкале RENAL 10 баллов, по шкале PADUA 8 баллов). Мезентериальные лимфатические узлы от 5 до 15 мм. В левой почке очаг 20 мм, расценен как метастаз. Множественное метастатическое поражение обоих легких от 3 до 21 мм. Очаговой патологии по данным МСКТ не выявлено. Выполнена тонкоигольная аспирационная биопсия опухоли почки под ультразвуковым наведением. Цитологическое заключение: при просмотре пунктата образования правой почки в двух стеклах из восьми найдены клетки светлоклеточного почечно-клеточного рака.

Согласно прогностической классификации International Metastatic Renal Cancer Database

Таблица 1. Оценка прогноза по критериям IMDC

Фактор риска	Показатель
Состояние пациента	По шкале ECOG 1 балл, по шкале Карновского > 80%
Время от диагноза до лечения метастатической болезни	< 1 года
Уровень гемоглобина меньше нижней границы нормы	110 г/л (130–160)
Количество нейтрофилов выше верхней границы нормы	7,65 × 10 ⁹ /л (1,50–7,00)
Количество тромбоцитов выше верхней границы нормы	175 × 10 ⁹ /л (150–400)
Уровень скорректированного по концентрации сывороточного альбумина кальция выше верхней границы нормы	1,26 ммоль/л (1,15–1,35)

Consortium (IMDC) D. Heng (2010) (табл. 1), три фактора риска – плохой прогноз.

На основании жалоб, объективного осмотра, данных инструментальных и лабораторных методов исследований установлен диагноз: рак правой почки (светлоклеточная карцинома) T3aN0M1G3 4-й стадии, 4-я клиническая группа. Метастатическое поражение левой почки, легких.

Первым этапом лечения выполнена операция 21.01.2021: радикальная нефрэктомия справа с расширенной забрюшинной лимфаденэктомией, правосторонняя гемиколэктомия. При ревизии обнаружена опухоль в правой почке размерами до 150 мм, прорастающая насквозь брыжейку восходящей ободочной кишки, с ростом в стенку кишки, интимно прилегающая к правой доле печени. Вся поверхность почки окружена патологической венозной сетью, выраженная кровоточивость при отделении почки от опухоли. Выполнен доступ в сальниковую сумку, медиальным доступом мобилизована правая половина толстой кишки, в устье перевязаны и пересечены подвздошно-ободочно-кишечные сосуды, регионарный лимфатический коллектор забран в препарат. Пересечены правая ветвь средней ободочно-кишечной артерии, правые ободочно-кишечные сосуды. Кишка пересечена дистально на уровне средней трети поперечно-ободочной кишки, проксимально в 150 мм от илеоцекального перехода. Культи кишечной трубки ушиты аппаратным швом, дополнительно укрыты кисетными швами. Правая почка с опухолью, надпочечником, жировой капсулой, фиксированной к ней кишкой мобилизованы краниально. Перевязан и пересечен правый мочеточник. Выделены почечные сосуды, отдельно лигированы и пересечены артерия и вены. Препарат удален единым блоком.

Макропрепарат: правая почка с паранефральной клетчаткой и надпочечником покрыты фасцией Героты общими размерами 210 × 160 × 150 мм, подпаянная петля ободочной кишки с брыжейкой. При рассечении жировой капсулы обнаружена гематома объемом до 50 мл. Почка размерами 140 × 110 × 100 мм, с крупнобугристой поверхностью. На разрезе опухоль



Таблица 2. Критерии оценки иммуноопосредованного ответа солидных опухолей iRECIST

Ответ на лечение	iRECIST
Полный ответ	Отсутствие всех целевых образований или лимфоузлов ≥ 10 мм по короткой оси
Частичный ответ	Уменьшение сумм наибольших диаметров целевых очагов на $\geq 30\%$
Прогрессирование	Увеличение сумм наибольших диаметров целевых очагов на $\geq 20\%$ с абсолютным приростом ≥ 5 мм. Появление новых очагов не является признаком прогрессирования; диаметры новых очагов прибавляются к общей сумме таргетных очагов; окончательная оценка ответа опухоли требует подтверждения через 4 недели
Стабилизация	Ничего из перечисленного

занимает всю среднюю треть с вовлечением нижнего полюса, клетчатки почечного синуса. Опухоль состоит из множественных узлов мягко-эластической консистенции, охряно-желтого цвета с кровоизлияниями и некрозами. Визуально опухоль врастает в чашечно-лоханочную систему. С наружной поверхности фасции Героты – крупные опухолевые узлы, расположенные на площади 90×75 мм, и отдельно от них лежащий экзофитный опухолевый узел размерами $85 \times 60 \times 40$ мм, с геморрагическим пропитыванием. К опухолевым узлам подпаяна петля ободочной кишки с брыжейкой.

Микроскопически опухоль имеет строение светлоклеточной почечно-клеточной карциномы Grade 3 (M8310/3) с инвазией в сегментарный венозный сосуд, почечную лоханку, с множественными опухолевыми эмболами в венулах и новообразованных опухолевых сосудах, с кровоизлияниями и обширными некрозами. Опухоль прорастает капсулу почки, врастает в паранефральную клетчатку, не прорастая ее насквозь. Узлы на поверхности фасции Героты имеют

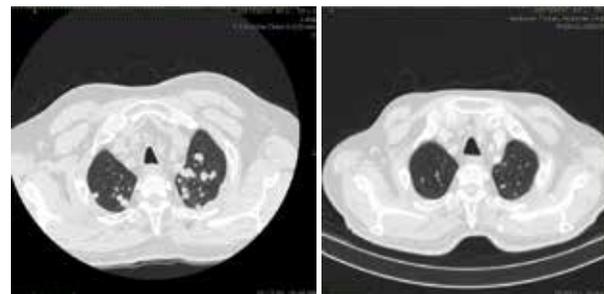


Рис. 2. МСКТ органов грудной клетки до начала лечения и после четвертого курса иммунотаргетной терапии

строение метастатической карциномы, опухоль врастает в брыжейку ободочной кишки, стенка кишки интактна. Регионарных лимфоузлов не обнаружено. В клетчатке брыжейки три лимфоузла, роста опухоли в них не обнаружено. В крае резекции мочеточника роста опухоли не обнаружено. Надпочечник нормального гистологического строения (рис. 1).

Назначена противоопухолевая лекарственная терапия первой линии, учитывая плохой прогноз согласно критериям IMDC, по схеме: пембролизумаб 200 мг в первый день + акситиниб 10 мг ежедневно; цикл 21 день.

Сопутствующая антигипертензивная терапия: индапамид 2,5 мг один раз в сутки, бисопролол 5 мг один раз в сутки, амлодипин 10 мг один раз в день, рамиприл 10 мг один раз в день, аторвастатин 20 мг один раз в день.

На фоне лечения достигнут частичный ответ (табл. 2). По данным МСКТ после четвертого курса (рис. 2) за счет уменьшения размеров множественных образований в паренхиме легких с максимальных 48 мм до 9 мм. В плевральных полостях содержимое не определяется. Отмечается уменьшение размеров медиастинальных и бронхопульмональных с обеих сторон лимфатических узлов с 16×27 до 14×19 мм. Почка слева расположена обычно, бобовидной формы. Паренхима не утолщена, в нижней трети субкапсулярно сохраняется образование округлой формы с четкими контурами, с уменьшением размеров до 5 мм (ранее до 16 мм в диаметре) плотностью до 25 ед. Хаунсфилда, после внутривенного усиления без признаков накопления контрастного вещества. Функция почки сохранена.

Пациент получает терапию в течение двух лет, выполнено 30 введений пембролизумаба 200 мг, ежедневно принимает акситиниб 10 мг в сутки.

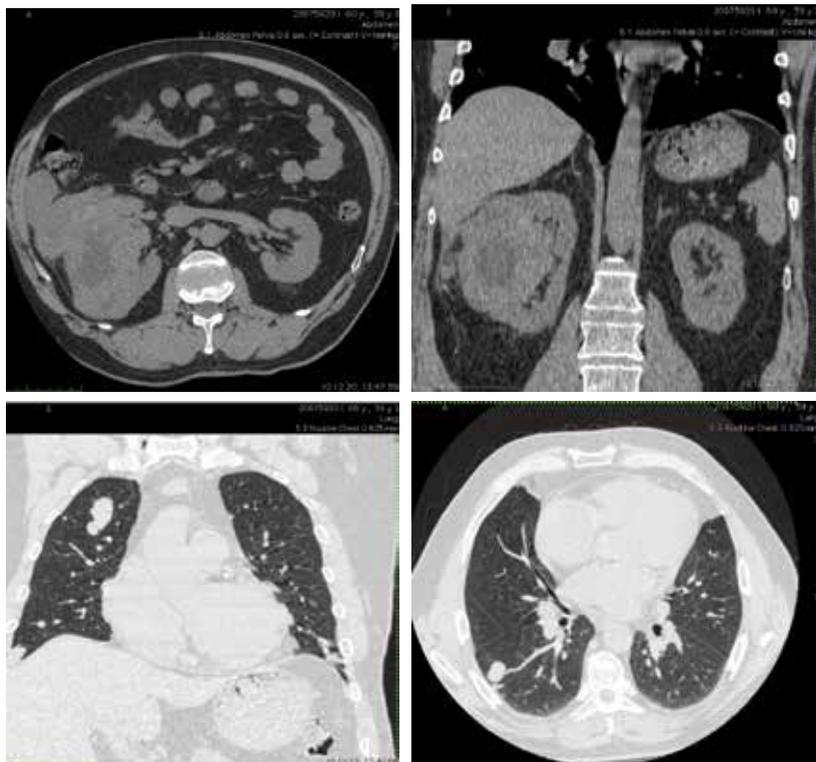


Рис. 1. МСКТ органов брюшной полости от 10.12.2020. Опухоль правой почки



За время наблюдения были отмечены нежелательные явления – учащение стула до 4–6 раз в день на 10-е сутки приема акситиниба после первого введения пембролизумаба на протяжении четырех дней. Пациенту проведена терапия: лоперамид 4 мг в сутки, нифуроксазид 400 мг в сутки.

Диарея полностью купирована, в дальнейшем для профилактики назначена терапия пробиотиками. Пациентом проводится ежедневный самоконтроль уровня АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС), ведение дневника, за время наблюдения существенных изменений уровня АД и ЧСС, требующих коррекции дозы акситиниба, не наблюдалось. Планируется продолжение терапии до 35 циклов.

Обсуждение

Рак почки – гетерогенная группа злокачественных опухолей. Выделяются четыре основных гистологических типа ПКР, имеющих свои молекулярно-генетические особенности, определяющие потенциал злокачественности, характер метастазирования, клиническое течение заболевания и чувствительность к лекарственному лечению:

- светлоклеточный (60–85%);
- хромофильный (папиллярный) (7–14%);
- хромофобный (4–10%);
- рак собирательных протоков (1–2%).

Самым распространенным является светлоклеточный рак, который характеризуется мутацией гена VHL [13]. Основная функция гена VHL – регуляция некоторых внутриклеточных белков, включая индуцируемый гипоксией фактор (HIF) 1α и 2α [15]. Эти внутриклеточные белки в процессе транскрипции связываются с ДНК, запускают активацию проонкогенов, включая гены, участвующие в ангиогенезе [14]. Акситиниб представляет собой пероральный низкомолекулярный ТКЛ, характеризующийся мощным аденозинтрифосфатным конкурентным ингибированием рецептора фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR) 1-го, 2-го и 3-го типов, а также рецептора тромбоцитарного фактора роста β (PDGFR-β) [15]. Исследование III фазы, в котором сравнивались акситиниб и сорафениб в лечении распространенного светлоклеточного ПКР у пациентов, ранее не получавших лечения, не показало значимых различий [16]. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) в группе акситиниба составила 10,1 месяца (95% доверительный интервал (ДИ) 7,2–12,1) и 6,5 месяца (95% ДИ 4,7–8,3) в группе сорафениба, отношение рисков (ОР) после стратификации – 0,77 (95% ДИ 0,56–1,05). ЧОО в группе акситиниба (32%) была статистически значимо выше соответствующего показателя в группе сорафениба (15%), при этом ОР составило 2,21 (95% ДИ 1,31–3,75; p = 0,0006). Нежелательные явления на фоне терапии акситинибом (диарея, артериальная гипертензия, снижение массы тела, утомляемость, снижение аппетита, ладонно-подошвенный синдром, дисфония, астения, гипотиреоз и тошнота) являются контролируемыми и обратимыми. В исследовании монотерапии аксити-

нибом была подтверждена его клиническая эффективность при распространенной почечно-клеточной карциноме [16].

Индукцируемый гипоксией фактор HIF-1α является одним из основных регуляторов PD-L1: гипоксия резко увеличивает экспрессию PD-L1 в клетках иммунной системы и опухолях [17]. Этот путь регуляции особенно значим для ПКР, связанного с изменением экспрессии гена, что свидетельствует о возможности сочетания анти-PD-1/анти-PD-L1-терапии с анти-VEGF-терапией [18, 19], а также с препаратами, направленными на подавление другого ингибитора контрольных точек иммунитета – CTLA-4 [19].

Пембролизумаб – высокоселективное гуманизированное моноклональное антитело, относящееся к изотипу IgG4/каппа, блокирующее взаимодействие между PD-1 и его лигандами PD-L1 и PD-L2, в результате происходят прайминг опухолевого антигена Т-лимфоцитам, активация иммунного ответа и регресс опухоли [11].

В отличие от химиотерапии оценка эффективности иммунотерапевтических препаратов, которые не обладают прямым противоопухолевым действием, но восстанавливают реактивность собственной иммунной системы организма, проводится по irRC (immune related Response Criteria, иммуноопосредованные критерии ответа) [20]:

- уменьшение размеров существующих очагов без возникновения новых;
- длительная стабилизация размеров опухоли с последующим их уменьшением;
- уменьшение размеров опухоли после первоначального их увеличения;
- уменьшение размеров некоторых очагов опухоли при появлении новых.

На иммунную среду в опухоли путем прямого воздействия на иммунные клетки или косвенного воздействия на эндотелий могут влиять проангиогенные факторы [21]. VEGF препятствует дифференцировке моноцитов в зрелые дендритные клетки, а клеток-предшественников – в CD8+ и CD4+ Т-лимфоциты [23]. VEGF повышает экспрессию PD-L1 на дендритных клетках, активирует экспрессию PD-1 и CTLA4 на клетках иммунной системы. VEGF также повышает уровень регуляторных Т-клеток, поддерживая иммуносупрессию [22]. Проангиогенные молекулы также приводят к образованию aberrантных опухолевых сосудов, которые могут способствовать нарушению инфильтрации иммунных клеток, плохой перфузии и гипоксии [14, 17, 22]. Таким образом, изменения в гене VHL облегчают онкогенный процесс благодаря иммуносупрессивному эффекту, потенциально влияя одновременно на праймирование, перенос и проникновение Т-клеток [14, 17, 22].

Антиангиогенные препараты могут восстанавливать дифференцировку дендритных клеток, снижать уровень миелоидных клеток-супрессоров и уровни регуляторных Т-клеток [14, 22]. Антиангиогенные препараты также могут приводить к нормализации сосудистой сети опухоли и уменьшению гипоксии,



что оказывает глубокое положительное влияние на инфильтрацию иммунных клеток в опухоли [14, 22]. Следовательно, комбинация ингибиторов контрольных точек иммунного ответа совместно с ингибиторами тирозинкиназ может продемонстрировать синергизм и потенцировать ответ опухоли на терапию [22, 23].

В многоцентровом рандомизированном исследовании III фазы KEYNOTE-426 проведено сравнение эффективности и безопасности комбинации «пембролизумаб + акситиниб» (n = 432) с сунитинибом (n = 429) при мПКР у ранее не леченных пациентов. Конечные точки исследования – ВВП и ОВ. Из 822 пациентов, у которых оценивали статус экспрессии PD-L1 с использованием антитела 22C3 иммуногистохимического анализа, 60,5% имели комбинированный показатель позитивности – CPS \geq 1 (рассчитанный как отношение опухолевых клеток, лимфоцитов и макрофагов с экспрессией PD-L1 к общему количеству опухолевых клеток). Медиана наблюдения составила 42,8 месяца (диапазон 35,6–50,6). Медиана ОВ составила 45,7 месяца в группе комбинации в сравнении с 40,1 месяца в группе сунитиниба при статистически значимом преимуществе (ОР 0,73; 95% ДИ 0,60–0,88; p < 0,001). В общей когорте пациентов четырехгодичная ОВ составила 57,5% при использовании комбинации «пембролизумаб + акситиниб» и 48,5% при терапии сунитинибом. Четырехгодичная ВВП – 15,7 и 11,1% соответственно (ОР 0,68). Оцененная при минимальном времени наблюдения 35,6 месяца ЧОО увеличилась. Ответы на комбинированное лечение имели 60,4% больных, на терапию сунитинибом – 39,6%. Полный ответ в группе комбинации достигнут у 10,0% больных. У пациентов с благоприятным прогнозом согласно IMDC четырехгодичная ОВ, двухгодичная ВВП и частота ответов в группе комбинации и группе сунитиниба составили 72,3 и 73,0%, 20,7 и 17,8%, 68,8 и 50,4% соответственно. Частота полных ответов в группе благоприятного прогноза была 11,6 и 6,1%. У пациентов с промежуточным и неблагоприятным прогнозом четырехгодичная ОВ, четырехгодичная ВВП и частота

ответов в группе комбинации и группе сунитиниба составили 50,6 и 37,6%, 13,8 и 8,2%, 56,5 и 34,3%, а частота полных ответов – 9,2 и 2,3% соответственно. Профиль нежелательных явлений оказался ожидаемым и соответствовал ранее наблюдаемому при применении пембролизумаба и акситиниба [12]. Токсичность \geq 3-й степени в группах практически не изменилась по сравнению с показанной при первичном анализе (67,8 против 63,8%).

Таким образом, проведенный анализ с минимальным наблюдением 35,6 месяца подтвердил полученные ранее данные, а также показал, что комбинация «пембролизумаб + акситиниб» при увеличении времени наблюдения продолжает демонстрировать эффективность и управляемый профиль токсичности [24–26].

Выводы

Противоопухолевая лекарственная терапия мПКР претерпела изменения за последние несколько лет. В первой линии терапии рекомендуется применять максимально эффективное, патогенетически обусловленное лечение, включающее ингибиторы контрольных точек иммунитета и ингибиторы тирозинкиназных рецепторов. Современный «золотой стандарт» первой линии терапии – комбинация «пембролизумаб + акситиниб» позволяет достоверно увеличить показатели ОВ и ВВП, увеличить ЧОО вплоть до полной регрессии опухолевого процесса. При этом безопасность терапии остается на высоком уровне, профиль нежелательных явлений предсказуем и управляем. Продолжительность жизни и ее качество у пациентов с исходно неблагоприятным прогнозом увеличиваются.

В настоящее время в клинических исследованиях продолжается изучение возможности повышения эффективности противоопухолевой терапии путем применения различных комбинаций иммунотерапевтических препаратов с другими методами лечения, включая химиотерапию, таргетную и лучевую терапию. Предварительные результаты являются многообещающими и свидетельствуют о преимуществе комбинированного лечения перед монотерапией. ☺

Литература

1. Носов Д.А., Алексеев Б.Я., Гладков О.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению почечно-клеточного рака. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2021; 11 (#3s2): 31.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 г. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021.
3. Rosenberg S.A., Lotze M.T., Yang J.C., et al. Prospective randomized trial of high-dose interleukin-2 alone or in conjunction with lymphokine-activated killer cells for the treatment of patients with advanced cancer. J. Natl. Cancer Inst. 1993; 85 (8): 622–632.
4. Allard C.B., Gelpi-Hammerschmidt F., Harshman L.C., et al. Contemporary trends in high-dose interleukin-2 use for metastatic renal cell carcinoma in the United States. Urol. Oncol. 2015; 33 (11): 496.
5. Азильгареева К.Р., Тараткин М.С., Гафанов Р.А. и др. Иммуноterapia в лечении распространенного почечно-клеточного рака. Вопросы урологии и андрологии. 2021; 9 (2): 29–33.
6. Choueiri T.K., Motzer R.J. Systemic therapy for metastatic renal-cell carcinoma. N. Engl. J. Med. 2017; 376 (4): 354–366.
7. Escudier B., Porta C., Schmidinger M., et al. Renal cell carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol. 2016; 27: 58–68.



8. Bergers G., Hanahan D. Modes of resistance to anti-angiogenic therapy. *Nat. Rev. Cancer.* 2008; 8 (8): 592–603.
9. Румянцев А.Г., Тюляндин С.А. Эффективность ингибиторов контрольных точек иммунного ответа в лечении солидных опухолей. *Практическая онкология.* 2016; 17 (2): 74–89.
10. Callahan M.K., Wolchok J.D. At the bed-side: CTLA-4- and PD-1-blocking anti-bodies in cancer immunotherapy. *J. Leukoc. Biol.* 2013; 94 (1): 41–53.
11. Ross K., Jones R.J. Immune checkpoint inhibitors in renal cell carcinoma. *Clin. Sci. (Lond.).* 2017; 131 (21): 2627–2642.
12. Rini B.I., Plimack E.R., Stus V., et al. Pembrolizumab (pembro) plus axitinib (axi) versus sunitinib as first-line therapy for metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Outcomes in the combined IMDC intermediate/poor risk and sarcomatoid subgroups of the phase 3 KEYNOTE-426 study. *J. Clin. Oncol.* 2019; 37 (15): 4500.
13. Михайленко Д.С., Колпаков А.В., Кушлинский Н.Е. Соматические мутации – основные события канцерогенеза при светлоклеточном раке почки. *Молекулярная медицина.* 2016; 14 (4): 3–9.
14. Nickerson M.L., Jaeger E., Shi Y., et al. Improved identification of von Hippel–Lindau gene alterations in clear cell renal tumors. *Clin. Cancer Res.* 2008; 14 (15): 4726–4734.
15. Hutson T.E. Targeted therapies for the treatment of metastatic renal cell carcinoma: clinical evidence. *Oncologist.* 2011; 16 (Suppl. 2): 14–22.
16. Hutson T.E., Lesovoy V., Al-Shukri S., et al. Axitinib versus sorafenib as first-line therapy in patients with metastatic renal-cell carcinoma: a randomized open-label phase 3 trial. *Lancet.* 2013; 14 (13): 1287–1294.
17. Dong Y., Sun Q., Zhang X. PD-1 and its ligands are important immune checkpoints in cancer. *Oncotarget.* 2017; 8 (2): 2171–2186.
18. Kuusk T., Albiges L., Escudier B., et al. Antiangiogenic therapy combined with immune checkpoint blockade in renal cancer. *Angiogenesis.* 2017; 20 (2): 205–215.
19. Кушлинский Н.Е., Фридман М.В., Морозов А.А. и др. Современные подходы к иммунотерапии рака почки. *Онкоурология.* 2018; 14 (2): 54–67.
20. Nishino M., Giobbie-Hurder A., Gargano M., et al. Developing a common language for tumor response to immunotherapy: immune-related response criteria using unidimensional measurements. *Clin. Cancer Res.* 2013; 19 (14): 3936–3943.
21. Larkin J.M.G., Tsykodi S.S., Donskov F., et al. 949P-First-line pembrolizumab (pembro) monotherapy in advanced clear cell renal cell carcinoma (ccRCC): updated follow-up for KEYNOTE-427 cohort A. *Ann. Oncol.* 2019; 30 (Suppl. 5): v381–382.
22. Motz G.T., Coukos G. The parallel lives of angiogenesis and immunosuppression: cancer and other tales. *Nat. Rev. Immunol.* 2011; 11 (10): 702–711.
23. Гафанов Р.А., Дзидзария А.Г., Кравцов И.Б. и др. Комбинация пембролизумаб + акситиниб: новый «золотой стандарт» в 1-й линии при метастатическом светлоклеточном почечно-клеточном раке? *Онкоурология.* 2020; 16 (3): 29–37.
24. Atkink M.B., Plimack E.R., Puzanov I., et al. Axitinib in combination with pembrolizumab in patients with advanced renal cell cancer: a non-randomised, open-label, dose-finding, and dose-expansion phase 1b trial. *Lancet Oncol.* 2018; 19 (3): 405–415.
25. Plimack E., Rini B., Stus V., et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib as first-line therapy for advanced renal cell carcinoma (RCC): Updated analysis of KEYNOTE-426. *J. Clin. Oncol.* 2020; 38 (suppl): abstr. 5001.
26. Rini B.I., Plimack E.R., Stus V., et al. Pembrolizumab (pembro) plus axitinib (axi) versus sunitinib as first-line therapy for advanced clear cell renal cell carcinoma (ccRCC): Results from 42-month follow-up of KEYNOTE-426. *JCO.2021.39.15_suppl.4500.*

Combination of Targeted and Immunotherapy in the First Line of Metastatic Clear Cell Kidney Cancer. A Clinical Case

S.S. Sidorova, D.Yu. Yukalchuk, D.M. Ponomarenko, S.P. Sidorov, I.I. Kazakova, E.S. Tyumentseva

Irkutsk Regional Oncological Dispensary

Contact person: Svetlana S. Sidorova, s_koninina@mail.ru

One of the most common malignant neoplasms of the urinary system is cancer of the kidney parenchyma – renal cell carcinoma (RCC). Every year, about 20 thousand new cases of kidney cancer are recorded in Russia, of which 20% are patients with metastatic RCC, whose main treatment method is antitumor drug therapy. The appearance of checkpoint inhibitors has changed the perception of the possibilities of therapy for metastatic RCC (mPCR). The use of combinations of immuno-oncological drugs with multikinase inhibitors allowed to increase the overall survival(s) and progression-free survival (IBD) in patients with intermediate or high risk mPCR. The article demonstrates a clinical case of successful use of a combination of pembrolizumab and axitinib in a patient with metastatic clear cell kidney cancer.

Key words: metastatic renal cell carcinoma, pembrolizumab, axitinib



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

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

³ Федеральный Сибирский научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства

Эффективность анти-PD-1-терапии в комбинированном лечении метастатической меланомы кожи

Д.В. Гаврилюк, к.м.н.^{1,2}, И.П. Сафонцев, к.м.н.^{1,2}, И.Л. Образ², Р.А. Зуков, д.м.н., проф.^{1,2,3}

Адрес для переписки: Дмитрий Владимирович Гаврилюк, gavrilkdv@mail.

Для цитирования: Гаврилюк Д.В., Сафонцев И.П., Образ И.Л., Зуков Р.А. Эффективность анти-PD-1-терапии в комбинированном лечении метастатической меланомы кожи. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (35): 22–28.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-35-22-28

В лечении метастатической меланомы кожи важное значение имеет таргетная и иммунотерапия. В статье представлен клинический случай длительного наблюдения пациента с рецидивирующей метастатической меланомой кожи, получавшего лекарственную терапию с применением анти-PD-1-препарата ниволумаб. Описанный клинический случай демонстрирует возможности монотерапии ниволумабом для увеличения медианы выживаемости и повышения качества жизни больных метастатической меланомой кожи, включая обсуждение возможности реиндукции иммунотерапии на фоне выраженного коморбидного фона.

Ключевые слова: меланома кожи, метастазы, иммунотерапия, реиндукция, рецидив, генерализация, ниволумаб

Введение

Меланома – злокачественная опухоль, возникающая из трансформированных меланоцитов (пигментпродуцирующие клетки), которые имеют нейроэктодермальное происхождение и в процессе эмбриогенеза мигрируют из нервного гребешка в эпидермис и другие сайты, включая менингеальные, слизистые оболочки и сетчатку глаза. Меланома может развиваться в любой ткани, где в норме присутствуют меланоциты, однако кожная локализация остается наиболее распространенной – до 90% всех случаев заболевания.

Меланома отличается клинико-морфологической гетерогенностью и пластичностью. Клинико-морфологическая гетерогенность меланомы проявляется в различной локализации опухолей в фазе опухолевой прогрессии и сопряжена с определенными молекулярно-генетическими нарушениями.

Наиболее часто в меланоме кожи выявляют мутации генов BRAF (50%) или NRAS (20%), реже обнаруживают мутации генов NF1, RAC1, KIT. В ряде случаев клиническая картина заболевания обусловлена метастазами без выявленного первичного очага. Иногда локализацию первичной меланомы невозможно уста-

новить из-за регрессии опухоли, вплоть до ее полного исчезновения [1–3].

Численность контингента больных меланомой кожи в России за период 2010–2020 гг. увеличилась с 46,6 до 69,1 человека на 100 тыс. населения. В этот период на 6,1% увеличилась доля больных, состоявших на учете в онкологических учреждениях России пять лет и более с момента установления диагноза злокачественного новообразования. Существенно – на 17,2% – возрос удельный вес больных с меланомой кожи, выявленных активно, от числа больных с впервые в жизни установленным диагнозом данного злокачественного новообразования.

Удельный вес меланомы, выявленной впервые в I–II стадии, увеличился на 11,0%, что свидетельствует о повышении эффективности мероприятий вторичной профилактики. В то же время регистрируется уменьшение на 7,9% удельного веса меланомы, выявленной в III стадии. Благодаря такой положительной динамике летальность больных в течение года с момента установления диагноза меланомы снизилась практически на 5,0% за отчетный период. В связи с преобладанием локальных стадий меланомы доля только хирургиче-



ского радикального лечения в 2020 г. отмечается на уровне 87,5%. Из них 9,9% пациентов с меланомой кожи продолжают лечение, что согласуется с аналогичным стабильным показателем больных, выявленных с IV стадией заболевания (около 10,0%). Среди всего спектра опухолей кожных покровов наибольшую опасность представляет именно метастатическая, или неоперабельная, меланома, которая нередко эволюционирует по пути диссеминации и генерализации процесса с неблагоприятным исходом. Данный контингент больных меланомой кожи, как правило, подлежит комбинированному или комплексному лечению (12,5% из числа впервые выявленных случаев), включая современную таргетную и иммунотерапию [4].

В современной иммунотерапии меланомы кожи выделяют разные подходы и используют методы усиления презентации антигена, воздействия на кинетику иммунных процессов, устранения иммуносупрессирующих факторов, воздействия на опухоль с последующей активацией/индукцией иммунного ответа, клеточную и гуморальную адаптивную терапию, а также модуляцию активности иммунологического синапса. Именно ниволумаб является ингибитором тормозных сигналов (immune checkpoint inhibitors) и участвует в модуляции активности иммунологического синапса [5].

Ниволумаб (МКА-блокатор PD1) является человеческим моноклональным антителом, которое блокирует взаимодействие между рецептором программируемой смерти (PD-1) и его лигандами (PD-L1 и PD-L2). Ниволумаб представляет собой иммуноглобулин G4 (IgG4), его приблизительная молекулярная масса составляет 146 кДа. PD-1-рецептор является негативным регулятором активности Т-клеток. Связывание PD-1 с лигандами PD-L1 и PD-L2, которые способны экспрессироваться клетками опухолей или иными клетками микроокружения опухолей, приводит к ингибированию пролиферации Т-клеток и секреции цитокинов [6–8]. Кроме того, уменьшение «ДНК-комет» мононуклеарных клеток у больных меланомой, получающих терапию ниволумабом, может свидетельствовать об ослаблении воздействия прогенотоксического пресса или же более эффективной репарации поврежденных ДНК [9].

В исследовании CheckMate 066 у пациентов без BRAF-мутации ниволумаб продемонстрировал убедительное преимущество перед дакарбазином по основным критериям эффективности – частоте объективного ответа (ЧОО), медиане выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ), которые составили 42,9%, 5,1 и 37,5 месяца. Аналогичные показатели в группе дакарбазина оказались значительно ниже: 14,4%, 2,2 и 11,2 месяца соответственно. Показатели трехлетней ОВ у пациентов, получавших ниволумаб и дакарбазин, достигли 51,2 и 21,6% соответственно. Частота полного ответа составила 19%, частичный ответ наблюдался у 23,8% пациентов. При использовании дакарбазина ЧОО составила 14,4% с медианой длительности шесть месяцев, причем только 1,4% пациентов достигли полного ответа. Исходный уровень качества жизни на фоне применения ниволумаба сохранился

длительный период. При этом качество жизни пациентов, получавших дакарбазин, ухудшалось намного раньше [10–12].

Для лечения пациентов с метастатической и нерезектабельной меланомой кожи (IIIС/D нерезектабельная – IV стадия) в первой линии рекомендуется использовать комбинацию ингибиторов BRAF и MEK, либо комбинированное лечение МКА-блокаторами PD-1 и МКА, блокирующими тормозные сигналы каскада CTLA4 (МКА-блокаторы CTLA4), либо монотерапию МКА-блокаторами PD1.

У пациентов с метастатической меланомой, не имеющих симптомов заболевания, предпочтительным вариантом лечения следует считать монотерапию МКА-блокаторами PD-1 или комбинированное лечение МКА-блокаторами PD-1 и МКА-блокаторами CTLA4 в следующем режиме: ниволумаб 1 мг/кг в/в капельно + ипилимумаб 3 мг/кг в/в капельно один раз в три недели (суммарно четыре введения) или ниволумаб 3 мг/кг в/в капельно + ипилимумаб 1 мг/кг в/капельно один раз в три недели (суммарно четыре введения), затем ниволумаб 3 мг/кг каждые две недели в/в капельно, или ниволумаб 240 мг каждые две недели в/в капельно, или ниволумаб 480 мг в/в каждые четыре недели 12 месяцев [13–17]. По результатам исследования III фазы CheckMate 067, эффективность комбинации этих препаратов значительно превосходит монотерапию ипилимумабом. При 60-месячном периоде наблюдения пятилетняя общая выживаемость составила 52% при использовании комбинации, 44% – при монотерапии ниволумабом и 26% – при монотерапии ипилимумабом. Доля пациентов, которые через пять лет наблюдения еще не перешли на вторую линию терапии, достигла 74% в группе комбинации ниволумаба и ипилимумаба, 58% – в группе ниволумаба и 45% – в группе ипилимумаба. Пятилетние показатели ВБП на фоне применения комбинации препаратов, ниволумаба и ипилимумаба в монорежимах составили 36, 29 и 8% соответственно. При использовании комбинированного режима медиана ВБП достигла 11,5 месяца, риск прогрессирования и смерти снизился на 21% по сравнению с ниволумабом и на 58% по сравнению с ипилимумабом. Кривая ВБП, равно как и кривая ОВ, вышла на плато. Частота нежелательных явлений 3-й степени и выше на фоне комбинированного лечения составила 59%, на фоне монотерапии ниволумабом – 23%, ипилимумабом – 28%. Профиль токсичности у ниволумаба значительно лучше, чем у ипилимумаба: только у 14% пациентов развились иммуноопосредованные нежелательные явления 3–4-й степени против 46%, что значительно реже приводило к отмене лечения (4 и 30% соответственно). Наибольший процент нежелательных побочных явлений 3-й или 4-й степени отмечался со стороны желудочно-кишечного тракта (15%). В то же время в группе ниволумаба частота развития гастроинтестинальной токсичности составила 4%, в группе ипилимумаба – 12%. При использовании комбинации препаратов чаще регистрировались такие побочные явления, как диарея, усталость, зуд и сыпь (45, 38, 36 и 30% соответственно) [18].



Развитие нежелательных явлений на фоне применения иммуноонкологических препаратов тесно связано с подавлением процессов, обычно отвечающих за торможение аутоагрессии иммунной системы. Аутоиммунное воспаление возникает в различных органах-мишенях: коже, желудочно-кишечном тракте, печени, почках, гипофизе, щитовидной железе, легких, органах зрения, нервной системе. Наиболее частыми осложнениями терапии анти-PD-1-моноклональными антителами являются слабость, кожная токсичность в виде сыпи и зуда, кашель, диарея, снижение аппетита, обстипация, артралгия. При использовании препаратов этой группы в 1–5% случаев развиваются пневмониты.

Осложнения 1–2-й степени, за исключением иммуноопосредованных пневмонитов, не требуют прекращения иммуноотерапии и отмены системных глюкокортикостероидов. При осложнениях 2-й степени на фоне проводимой симптоматической терапии в отсутствие улучшения в течение 7–10 дней принимается решение о назначении преднизолона в дозе 1 мг/кг веса пациента до купирования нежелательных явлений или уменьшения степени их тяжести до легкой. При осложнениях выраженной степени терапия приостанавливается или прекращается, назначаются высокие дозы преднизолона (1–2 мг/кг веса пациента) [19].

При наличии признаков прогрессирования заболевания на фоне применения ингибиторов BRAF либо комбинации BRAF- и MEK-ингибиторов или появления признаков непереносимости такой терапии при сохранении удовлетворительного общего состояния пациента (ECOG 0–2) и при ожидаемой продолжительности жизни более трех месяцев рекомендуется перевести пациента на терапию МКА-блокаторами PD-1 или комбинацию МКА-блокаторов PD-1 и CTLA-4. Монотерапия МКА-блокаторами PD-1 и комбинированная терапия МКА-блокаторами PD-1 и CTLA-4 демонстрируют сходные результаты у пациентов с меланомой, резистентной к ИПК BRAF и MEK. Однако комбинированная терапия МКА-блокаторами PD-1 и CTLA-4 может быть связана с более высокой частотой нежелательных явлений по сравнению с монотерапией. Также продолжение монотерапии МКА-блокаторами PD-1 возможно у пациентов при изолированном прогрессировании единичных метастазов меланомы с возможностью их хирургического удаления или проведения стереотаксической радиохирургии на прогрессирующие очаги (олигопрогрессирование). У пациентов с мутацией в гене *c-Kit* и ожидаемой продолжительностью жизни более трех месяцев в качестве терапии первой или последующих линий или на фоне прогрессирования при лечении иматинибом рекомендована монотерапия МКА-блокаторами PD-1 или комбинацией МКА-блокаторов CTLA-4 и PD-1. У пациентов без мутаций в генах BRAF и *c-Kit* при сохранении удовлетворительного общего состояния пациента (ECOG 0–2) и при ожидаемой продолжительности жизни более трех месяцев рекомендуется терапия комбинацией МКА-блокаторов PD-1 и CTLA-4 или монотерапия МКА-блокаторами PD-1. Ниволумаб рекомендуется назначать в постоянном

режиме до наступления прогрессирования или непереносимости с интервалом введения две или четыре недели в зависимости от режима дозирования. Начинать лечение этим иммунопрепаратом нужно не позднее трех месяцев после завершения хирургического этапа [20, 21].

Применение иммуноонкологических препаратов (анти-CTLA-4, анти-PD-1) при метастатической меланоме способствовало значимому увеличению выживаемости и улучшению качества жизни пациентов. Комбинация таргетной и иммуноотерапии у пациентов с нерезектабельной/метастатической меланомой позволяет добиться быстрого ответа за счет таргетной терапии, преодолеть резистентность к отдельным видам препаратов. Синергичный потенцирующий эффект такой терапии показан в исследованиях IMspire-150, Combi-I и Keynote-022, где проведена оценка эффективности ингибиторов BRAF и MEK в комбинации с анти-PD-L1/анти-PD-1-антителами при нерезектабельной или метастатической меланоме [22]. Согласно регистру клинических исследований, сейчас проводится международное многоцентровое клиническое исследование III фазы по изучению эффективности комбинации ниволумаба и препарата NTRK-214 (иммуноотерапия) в сравнении с ниволумабом у ранее не леченных пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой кожи [23].

Клинический случай

Пациент Ш., 75 лет, находится на диспансерном наблюдении в Красноярском краевом клиническом онкологическом диспансере им. А.И. Крыжановского (КККОД) с ноября 2015 г., когда в условиях дневного хирургического стационара было выполнено широкое иссечение пигментной язвы с последующим морфологическим подтверждением диагноза: меланомой кожи спины IIС стадии T4bN0M0 (BRAF-отрицательная). На момент хирургического этапа лечения, по данным ультразвукового исследования (УЗИ), клинических признаков и измененных регионарных лимфоузлов, а также признаков генерализации процесса не выявлено.

При очередном диспансерном осмотре 09.02.2016 в левой подмышечной области при пальпации был выявлен увеличенный плотнoэластический лимфоузел диаметром до 10 мм. В отделении онкомаммологической хирургии КККОД 12.02.2016 произведена операция – расширенная подмышечная лимфаденэктомия слева. Плановый гистологический ответ № 4939/55: метастазы пигментной меланомы в пяти из 17 удаленных лимфоузлов. В плане комбинированного лечения больному был назначен интерферон альфа-2b по 3 млн МЕ п/к через день на три месяца с последующим продлением этой иммуноотерапии на срок до одного года. Проведение длительной интерферонотерапии позволило добиться безрецидивного периода до 3,5 лет. Однако в феврале 2019 г. на осмотре в поликлинике КККОД появилось новообразование в мягких тканях живота и подозрение на метастазы в легкие. Пунктат образования брюшной стенки № 1968: определяют-



ся кровь, обрывки жировой клетчатки, сгустки беструктурных масс. При проведении компьютерной томографии (КТ) грудной клетки 29.03.2019 выявлены солитарный метастаз в правое легкое диаметром 20 мм и один увеличенный бронхопульмональный узел. По данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), в S3 правого легкого и правом бронхопульмональном лимфоузле определяется радиоизотопная активность, метаболическая активность радиофармацевтического препарата в образовании нисходящего отдела ободочной кишки (полипоз (?), нео (?)) (рис. 1).

В марте 2019 г. выполнена эндоскопическая полипэктомия сигмовидной кишки на 300 мм, плановый гистологический ответ № 4254: морфологическая картина тубуловорсинчатой аденомы с легкой дисплазией эпителия. Сопутствующая патология: ишемическая болезнь сердца, транзиторная атриовентрикулярная блокада 3-й степени, полная блокада правой ножки пучка Гиса, электрокардиостимулятор (01.2018): постоянная эндокардиальная секвенциальная стимуляция в режиме DDDR, гипертоническая болезнь 2-й степени, риск 3, сахарный диабет 2-го типа (HbA1c 7%), облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей. В отделении онкоторакальной хирургии КККОД 17.04.2019 произведена торакотомия справа, интраоперационно в S1 определяется плотная бугристая опухоль до 25 мм в диаметре, увеличенные до 20 мм бронхопульмональные лимфоузлы. Учитывая глубокое расположение опухоли, выполнить резекцию невозможно, выполнены расширенная верхняя лобэктомия, лимфаденэктомия средостения. Плановый гистологический ответ № 5973: в срезах легкого определяется инвазивный рост опухоли, представленной крупными полиморфными эпителиоподобными клетками с формированием солидных и альвеолярных структур, единичные клетки опухоли содержат гранулы пигмента коричневого цвета. В одном бронхопульмональном лимфоузле метастазы опухоли. Морфологическая картина злокачественной эпителиальной опухоли, наиболее вероятно меланомы. Иммуногистохимическое исследование № 172: опухолевыми клетками диффузно интенсивно цитоплазматически экспрессирован HMB 45, Tyrosinase; PCK опухолевыми клетками не экспрессирован. Иммуноморфологическая картина характерна для метастаза меланомы в легкое.

Решением врачебного консилиума (ВК) КККОД от 17.05.2019 рекомендована лекарственная терапия, которая началась 30.05.2019 в дневном стационаре с противоопухолевой лекарственной терапии – ниволумаб по 240 мг один раз в день в/в капельно. До 03.01.2020 проводились повторные введения ниволумаба в прежней дозировке каждые две недели.

По результатам КТ органов грудной клетки от 26.07.2019, над куполом диафрагмы справа определяется объемное образование с четкими контурами, накапливающее контрастное вещество, размерами 28 × 62 × 18 мм, вероятно исходящее из плевры. Увеличения лимфоузлов бронхопульмональной группы и средостения нет (рис. 2).

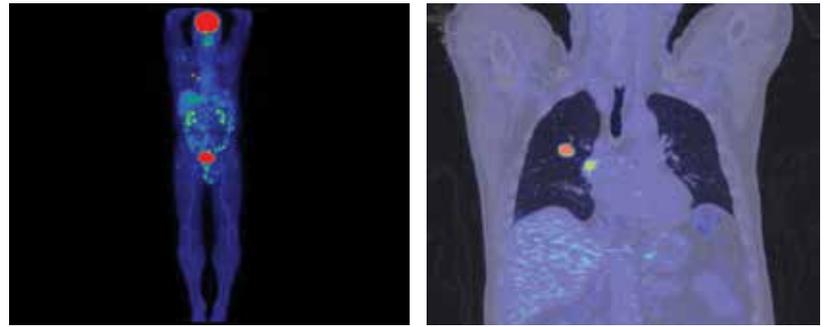


Рис. 1. ПЭТ-КТ от 29.03.2019

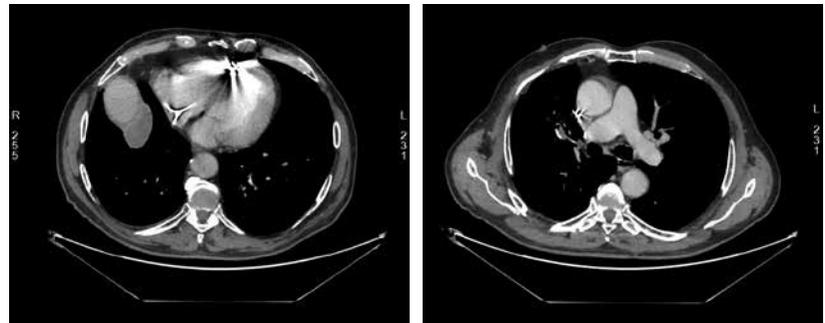


Рис. 2. КТ органов грудной клетки от 26.07.2019

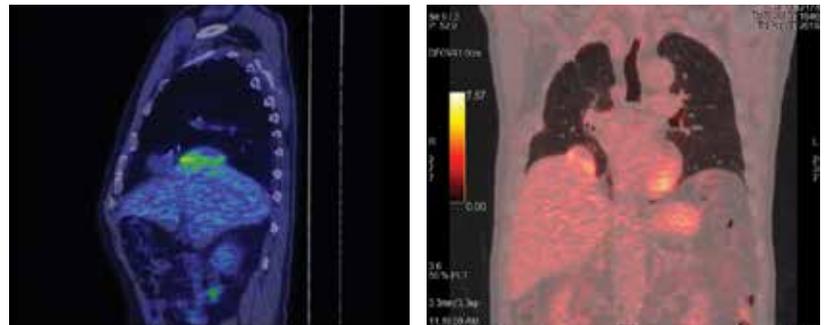


Рис. 3. ПЭТ-КТ от 21.08.2019

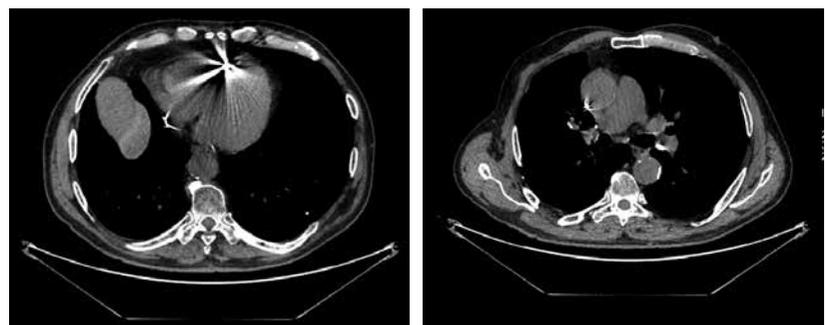


Рис. 4. Повторная КТ органов грудной клетки от 24.10.2019

ПЭТ-КТ от 21.08.2019: метаболически активное образование по диафрагмальной плевре справа размерами 50 × 28 × 24 мм (рис. 3).

Повторная КТ органов грудной клетки от 24.10.2019: объемное образование диафрагмальной плевры справа без отрицательной динамики (рис. 4).

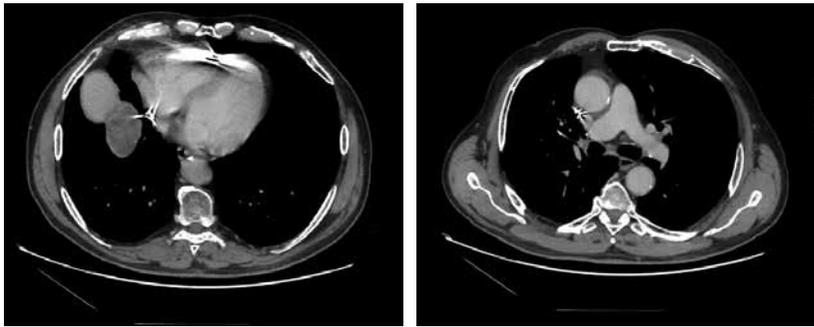


Рис. 5. КТ органов грудной клетки от 28.09.2021

При проведении УЗИ мочевого пузыря 01.11.2019 выявлено внутриволостное образование: по правой стенке в просвет пристеночное образование $32 \times 25 \times 24$ мм с гиперэхогенным контуром. Биопсия опухоли (гистологическое заключение № В 219-17563): в препарате мелкие фрагменты опухолевой ткани переходного-клеточного рака 1-й степени клеточной анаплазии. В отделении онкоурологической хирургии КККОД 12.12.2019 выполнена трансуретральная резекция опухоли на правой боковой стенке мочевого пузыря типа «цветной капуста» размерами $30 \times 35 \times 30$ мм с контактной кровоточивостью. После получения планового гистологического подтверждения (№ 19328) переходного-клеточного рака установлен диагноз: рак мочевого пузыря I стадии T1N0M0G2. Решением ВК КККОД рекомендована внутриволостная химиотерапия – митомицин 40 мг один раз в неделю № 6.

С учетом достаточно выраженной палитры синтропии и нейтропии коморбидного фона решением ВК КККОД с 17.01.2020 рекомендовано продолжить монотерапию ниволумабом в дозе 480 мг один раз в день в/в капельно один раз в четыре недели с контролем КТ брюшной полости один раз в шесть месяцев.

Во время диспансерного осмотра 01.03.2021 появилось образование мягких тканей задней грудной стенки, возможно вторичного характера. 04.03.2021 выполнено иссечение опухоли кожи спины. При морфологическом исследовании присланного фрагмента кожи в дерме определяются скопление плазматических клеток, большое количество ги-

стиоцитов, множество гигантских многоядерных клеток, очаги отложения холестерина с очагом некроза, преимущественно по периферии лимфо-плазмоцитарная инфильтрация, что соответствует гранулематозному воспалению (гигантоклеточная «репаративная» гранулема).

Фиброколоноскопия от 18.05.2021: полипоз сигмовидной кишки тип 0-Is, в сигмовидной кишке определяются полипы 5–12 мм в диаметре на широком и умеренном основании с розовой верхушкой, полип сигмовидной кишки, тип 0-Isp, susp. Malignae (?), на 400 мм от ануса определяется полип до 10 мм в диаметре, с эрозивной, рыхлой верхушкой. Биопсия (гистологическое заключение № В221-6819 от 21.05.2021): морфологическая картина тубулярно-папиллярной аденомы толстой кишки с умеренной дисплазией.

КТ-картина объемного образования диафрагмальной плевры справа без отрицательной динамики от 28.09.2021 (рис. 5).

Таким образом, на фоне консолидирующей иммунотерапии с ее моделированием путем увеличения дозы и изменения кратности введения ниволумаба была достигнута стабилизация метастатического процесса меланомы в течение 24 месяцев.

На диспансерном осмотре 20.01.2022 КТ органов грудной и брюшной полости показала отрицательную динамику: в средостении появились конгломераты бифуркационных лимфоузлов до 38 мм в поперечнике с неоднородным накоплением контрастного вещества, ранее не увеличенные; отмечается единичный паратрахеальный лимфоузел справа до 13 мм, ранее не увеличенный; над куполом диафрагмы справа сохраняется объемное образование с четкими контурами, неоднородно накапливающее контрастное вещество, размерами 68×43 мм, динамика отрицательная (рис. 6).

КТ от 21.02.2022: отмечается появление новых увеличенных лимфоузлов паратрахеальной группы справа до 16 мм по короткой оси, немногочисленные увеличенные надключичные лимфоузлы справа до 13 мм по короткой оси (ранее не определялись) (рис. 7).

На ВК КККОД 25.02.2022 рекомендовано начать вторую линию противоопухолевой терапии: дакарбазин 1000 мг/м^2 в первый день, цикл 28 дней, три курса с оценкой динамики.



Рис. 6. КТ органов грудной клетки от 20.01.2022

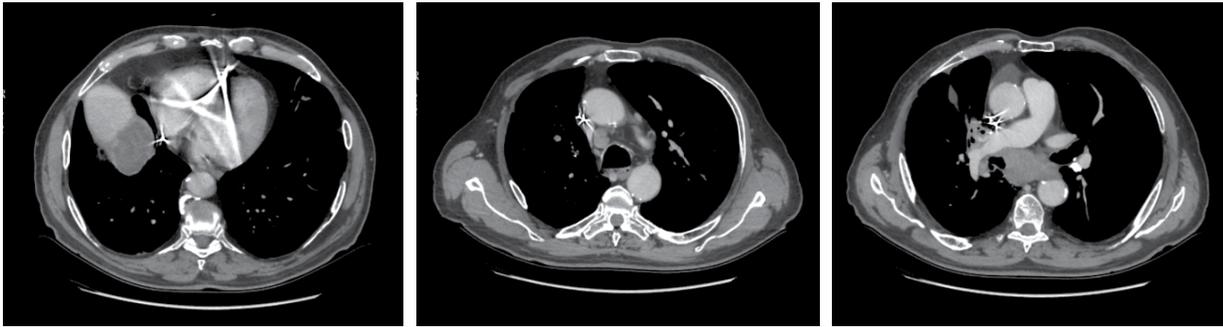


Рис. 7. КТ органов грудной клетки от 21.02.2022

При обсуждении возможных вариантов третьей линии терапии в случае прогрессирования опухолевого процесса представляется целесообразной реиндукция комбинацией МКА-блокаторов PD1 и CTLA4 или монотерапия МКА-блокатором CTLA4.

Обсуждение

В онкогематологии обычно используют принцип этапности лекарственного лечения: после подготовительного этапа идет индукционная фаза терапии с последующим переходом к этапу консолидации и интенсификации химиотерапии. Важным этапом такого системного лечения является реиндукция для максимального снижения вероятности рецидива/ рецидива и риска прогрессирования заболевания. Чередование интенсивных курсов лекарственной терапии со стандартными по дозировке курсами, с одной стороны, помогает усилить консолидацию очагов опухолевого роста, с другой – способствует восстановлению организма при длительном лечении на фоне стабилизации злокачественного процесса. Кроме того, это позволяет снизить риск развития лекарственной резистентности при системной терапии злокачественных новообразований.

В данном клиническом наблюдении можно проследить похожие параллели и этапность лекарственного лечения метастатической меланомы кожи. Адьювантная профилактическая интерферонотерапия позволила достигнуть трехлетнего безрецидивного периода. Рецидив заболевания потребовал интенсификации системного лечения с переходом к иммунотерапии ниволумабом в комбинации с хи-

рургическим лечением, что позволило добиться достаточно длительной стабилизации заболевания. Выбор режима цитотоксической химиотерапии во второй линии при очевидном прогрессировании метастатической меланомы связан, с одной стороны, с формированием резистентности к ниволумабу и, весьма вероятно, к его аналогам (пембролизумабу, пролголимабу), с другой стороны, с попыткой преодоления этой резистентности резкой сменой механизмов повреждения опухолевых клеток, а также повторной интенсификацией системного лечения.

Заключение

В представленном клиническом случае при выраженной коморбидности пациента было отдано предпочтение консолидирующей монотерапии ниволумабом и достигнута стабилизация метастатического процесса меланомы кожи спины в течение 32 месяцев без явного прогрессирования. С момента манифестации резектабельной меланомы кожи в данном клиническом случае продолжительность жизни пациента составила 75 месяцев на момент курации. Повторное достижение стабилизации прогрессирования опухолевого процесса путем интенсификации системной химиотерапии создает условия для проведения последующей иммунотерапии комбинацией МКА-блокаторов PD1 и CTLA4 или монотерапии МКА-блокатором CTLA4, что позволит оценить эффективность реиндукции иммунотерапии метастатической меланомы на фоне достаточно выраженной синтропии и нейтропии коморбидности пациента. ☺

Литература

1. Корчагина К.С., Гамаюнов С.В., Воропаева Л.А. Клинические аспекты классификации меланомы кожи. Эффективная фармакотерапия. Онкология, гематология и радиология. Спецвыпуск «Меланома». 2017; 36: 6–12.
2. Михайлова И.Н., Анурова О.А., Лушников А.А. и др. Фенотипическая пластичность метастатической меланомы. Сибирский онкологический журнал. 2019; 19 (1): 86–94.
3. Рзаева В.Ш., Гафтон Г.И., Анисимов В.В. и др. Метастазы меланомы без клинически определяемой первичной опухоли. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (3): 79–85.
4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ НМИРЦ Минздрава России, 2021. 239 с.
5. Новик А.В. Современная иммунотерапия меланомы кожи. Эффективная фармакотерапия. Онкология, гематология и радиология. Спецвыпуск «Меланома». 2017; 36: 26–31.



6. Иммуноонкологический препарат Опдиво® (ниволумаб), доказавший эффективность в лечении сразу трех видов рака, коммерчески доступен российским пациентам. Эффективная фармакотерапия. Онкология, гематология и радиология. 2017; 2: 20.
7. Тимофеев И.В. Ниволумаб: 5 лет со дня международной регистрации иммунотерапии метастатического рака почки. Злокачественные опухоли. 2020; 4 (10): 21–29.
8. Борова Е.А., Жеравин А.А. Иммунотерапия меланомы. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (4): 65–75.
9. Цырлина Е.В., Порошина Т.Е., Оганесян А.П. и др. Повреждение ДНК мононуклеарных клеток периферической крови, выявленное методом «комет», как возможный показатель чувствительности меланомы к иммунотерапии ниволумабом. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20 (2): 37–45.
10. Харкевич Г.Ю., Утяшев И.А., Орлова К.В. и др. Лекарственная терапия метастатической меланомы кожи: что сделано и что предстоит сделать. Эффективная фармакотерапия. Онкология, гематология и радиология. 2020; 18 (16): 22–28.
11. Шаров С.В., Леонов М.Г. Перспективы лекарственного лечения меланомы кожи. Эффективная фармакотерапия. Онкология, гематология и радиология. 2018; 25: 50–53.
12. Харкевич Г.Ю., Демидов Л.В. Эффективность ниволумаба в лечении метастатической меланомы. Злокачественные опухоли. 2017; 3 (7): 62–69.
13. Жукова Н.В., Орлова Р.В., Каледина Е.А. и др. Адъювантная терапия меланомы кожи. Эффективная фармакотерапия. Онкология, гематология и радиология. 2020; 18 (16): 30–38.
14. Егоренков В.В., Молчанов М.С., Куткович А.В. и др. Опыт применения иммунотерапии при погранично резектабельной первичной или олигометастатической меланоме кожи. Эффективная фармакотерапия. Онкология, гематология и радиология. 2020; 18 (16): 86–91.
15. Харкевич Г.Ю., Алешин В.А., Насхлеташвили Д.Р. и др. Метастазы меланомы в головном мозге: современные возможности лечения. Эффективная фармакотерапия. Онкология, гематология и радиология. 2020; 18 (16): 92–106.
16. Орлова К.В., Демидов Л.В. Новое в терапии меланомы кожи: обзор материалов конференций 2017 г. Эффективная фармакотерапия. Онкология, гематология и радиология. Спецвыпуск «Меланома». 2017; 36: 14–19.
17. Самойленко И.В., Жуликов Я.А., Харкевич Г.Ю. и др. Опыт применения ниволумаба в терапии предлеченных пациентов с метастатической меланомой кожи. Злокачественные опухоли. 2018; 3 (8): 78–85.
18. Жукова Н.В., Орлова Р.В., Каледина Е.А. и др. Иммунотерапия метастатической меланомы вчера, сегодня, завтра. Эффективная фармакотерапия. Онкология, гематология и радиология. Спецвыпуск «Меланома и опухоли кожи». 2021; 11 (17): 22–28.
19. Проценко С.А., Анохина Е.М., Новик А.В. и др. Опыт лечения пациентов с иммуноопосредованными нежелательными явлениями на фоне применения ингибиторов контрольных точек. Эффективная фармакотерапия. Онкология, гематология и радиология. Спецвыпуск «Меланома». 2017; 36: 42–48.
20. Клинические рекомендации Ассоциации онкологов России. Меланома кожи и слизистых оболочек. 2020; 127. https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/melanoma_kozhi.pdf.
21. Практические рекомендации по лекарственному лечению меланомы кожи Российского общества клинической онкологии. 2021; 20. <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2021/2021-16.pdf>.
22. Демидов Л.В., Строяковский Д.Л., Жукова Л.Г. и др. Резолюция экспертного совещания «Возможности терапии нерезектабельной меланомы тройной комбинацией вемурафениб/кобиметиниб/атезолизумаб». Эффективная фармакотерапия. Онкология, гематология и радиология. Спецвыпуск «Меланома и опухоли кожи». 2021; 11 (17): 6–8.
23. Регистр клинических исследований. Международное многоцентровое клиническое исследование III фазы по изучению эффективности комбинации ниволумаба и препарата NTRK-214 (иммунотерапия) в сравнении с ниволумабом у ранее не леченных пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой кожи. https://rosoncweb.ru/clinical_study/register/.

The Effectiveness of Anti-PD-1 Therapy in the Complex Treatment of Metastatic Melanoma of the Skin

D.V. Gavrilyuk, PhD^{1,2}, I.P. Safontsev, PhD^{1,2}, I.L. Obraz², 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 Federal Siberian Scientific and Clinical Center

Contact person: Dmitry V. Gavrilyuk, gavrilyukdv@mail.ru

Targeted and immunotherapy is important in the treatment of metastatic melanoma of the skin. The article presents a clinical case of a long-term follow-up of a patient with recurrent metastatic melanoma of the skin who received drug therapy using the anti-PD-1 drug nivolumab. The described clinical case demonstrates the possibilities of nivolumab monotherapy to increase the median survival and improve the quality of life of patients with metastatic melanoma of the skin, including discussion of the possibility of reinduction of immunotherapy against a pronounced comorbid background.

Key words: skin melanoma, metastases, immunotherapy, reinduction, relapse, generalization, nivolumab

ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ



umedp.ru/magazines



elibrary.ru/contents



ИЗДАЕТСЯ С 2005 ГОДА

ПО ВАШЕМУ ПРОФИЛЮ

- Журнал «Эффективная фармако-терапия» включен в перечень рецензируемых научных изданий **ВАК** по научным специальностям: акушерство и гинекология; болезни уха, горла и носа; гастроэнтерология; глазные болезни; внутренние болезни; инфекционные болезни; кардиология; клиническая иммунология, аллергология; кожные и венерические болезни; нервные болезни; онкология; педиатрия; пульмонология; ревматология; урология; эндокринология
- Онлайн-версия на медпортале umedp.ru и в электронных рассылках
- Информационный партнер главных медицинских мероприятий
- Распространяется бесплатно





¹ Московский
областной научно-
исследовательский
клинический институт
им. М.Ф. Владимирского

² Видновская районная
клиническая больница

³ Группа компаний
«Медси»

Аденокистозный рак молочной железы. Описание редкого клинического наблюдения

Е.Р. Еремеева^{1,2}, Г.Р. Сетдикова, д.м.н.¹, В.А. Калядин³,
С.В. Гармаш, к.м.н.¹

Адрес для переписки: Елизавета Романовна Еремеева, eremeevaelizaveta@bk.ru

Для цитирования: Еремеева Е.Р., Сетдикова Г.Р., Калядин В.А., Гармаш С.В. Аденокистозный рак молочной железы. Описание редкого клинического наблюдения. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (35): 30–32.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-35-30-32

Аденокистозный рак молочной железы – редкая форма первичного рака молочной железы. В статье представлено описание клинического наблюдения пациентки 42 лет, у которой при маммографии обнаружена опухоль. Выполнена секторальная резекция молочной железы с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованием с антителами CK7, p40, CK5/6, calponin, CD117. Выявлен аденокистозный рак молочной железы. Данный гистологический тип карциномы молочной железы встречается крайне редко и требует дальнейшего изучения для определения тактики лечения.

Ключевые слова: аденокистозный рак молочной железы

Введение

Первичный аденокистозный рак (АКР) молочной железы (МЖ) – крайне редкий гистологический тип. По литературным данным, он составляет менее 1% всех злокачественных неоплазий МЖ, а в отечественной литературе описаны единичные случаи [1–3]. Синонимом АКР является термин «цилиндрома», наиболее часто встречающаяся в слюнных железах и бронхах.

Как правило, это опухоли с хорошим прогнозом, редко метастазирующие в регионарные лимфатические узлы [3, 4]. Десятилетняя выживаемость достигает 85–100% [2]. АКР характерен для женщин шестой декады жизни [5]. Дифференциальный диагноз затруднителен как на дооперационном этапе, так и при микроскопическом исследовании. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) и маммографии не имеет специфических признаков и, как правило, имитирует доброкачественные опухоли МЖ, а при гистологическом исследовании, особенно в условиях малого материала, толстоигольные биоптаты необходимо дифференцировать с карциномой *in situ* и кри-

брозной карциномой [6], что практически невозможно без дополнительных методов исследования (иммуногистохимического (ИГХ)) [7].

В связи с редкостью АКР не разработана тактика ведения пациентов, однако в литературе есть рекомендации выполнения секторальной резекции. Роль лучевой и химиотерапии в отношении данной формы рака остается неопределенной [8]. Приводим собственное клиническое наблюдение редкой формы аденокистозного рака молочной железы.

Клинический случай

Пациентка 42 лет обратилась в клинику с жалобами на пальпируемое образование в правой молочной железе. На догоспитальном этапе выполнена маммография. Структура ткани молочной железы неоднородная с преобладанием фиброзно-железистой ткани (АСР-тип), на этом фоне в верхнем наружном квадранте в задней трети определяется дольчатая ткань с полициклическими четкими контурами, зоной просветления вокруг, размером 34,4 × 29 мм. Данная

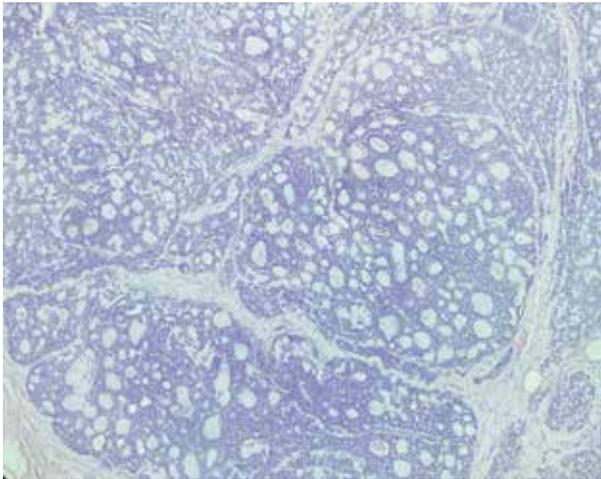


Рис. 1. Аденокистозный рак молочной железы криброзного строения (окрашивание гематоксилином и эозином, увеличение $\times 20$)

рентгенологическая картина интерпретирована как фиброаденома. При УЗИ в верхненаружном квадранте определяется плотный узел 35×20 мм. При цитологическом исследовании атипии не обнаружено. В марте 2021 г. больной выполнена секторальная резекция правой молочной железы.

При макроскопическом исследовании сектора молочной железы 80×65 мм на разрезе определяется плотный узел с четкими краями размером 40×35 мм. При микроскопическом исследовании образование представлено криброзными и тубулярными структурами (рис. 1). При ИГХ-исследовании: в опухолевых комплексах отмечается коэкспрессия миоэпителиальных маркеров, таких как p40, calponin (рис. 2, А), CK5/6 (рис. 2, Б) и эпителиального маркера CK7 (рис. 2, В), отмечается выраженная экспрессия CD117 (рис. 2, Г). При оценке рецепторного статуса в единичных клетках слабая экспрессия эстроген-рецепторов (рис. 3, А) и слабая/умеренная экспрессия прогестерон-рецепторов не более чем в 10% клеток. Отсутствует экспрессия HER2. Индекс пролиферативной активности Ki-67 – 26% (рис. 3, Б). С учетом гистологической и иммуногистохимической картины был выставлен диагноз: аденокистозная карцинома молочной железы, pT2.

Пациентка выписана под наблюдение онколога по месту жительства.

Обсуждение

Аденокистозная карцинома молочной железы – крайне редкая опухоль и часто является гистологической находкой. По данным N. Bhatani и соавт. [9], АКР не имеет рентгенологических и ультразвуковых особенностей и может быть ошибочно принята за доброкачественный процесс, как и в нашем случае. Кальцинаты не свойственны, опухоль представлена солидным гиповаскуля-

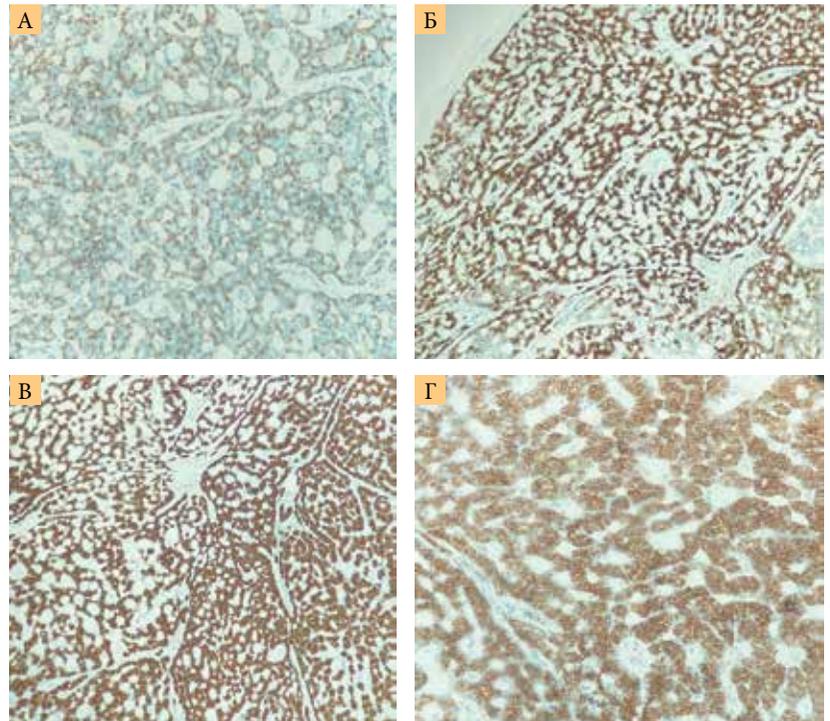


Рис. 2. Экспрессия иммуногистохимических маркеров дифференциального ряда: А – мембранное окрашивание Calponin миоэпителиальных клеток (увеличение $\times 20$); Б – мембранное окрашивание CK5/6 в миоэпителиальном компоненте ($\times 10$); В – мембранное окрашивание CK7 в эпителиальном компоненте ($\times 10$); Г – мембранное окрашивание CD117 опухолевых клеток ($\times 40$)

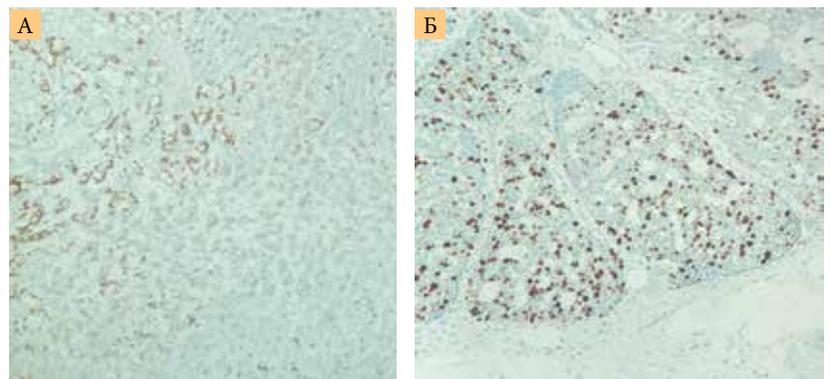


Рис. 3. Экспрессия иммуногистохимических маркеров рака молочной железы: А – ядерное окрашивание рецепторов эстрогена в опухолевых клетках (увеличение $\times 10$); Б – ядерное окрашивание Ki-67 в опухолевых клетках ($\times 20$)

ризированным узлом с неровными краями размером от 10 до 30 мм. Однако описаны случаи, где опухоль была округлой формы с достаточно четким краем. В нашем случае опухоль имела хорошо визуализируемый край, размер же несколько превышал средние значения, описанные в литературе, и составлял 40×35 мм.

По данным С. Marchiò и соавт. [10], гистологически АКР представлен различной архитектурой. Встречаются криброзные и тубулярные, трабекулярные и солидные элементы. В нашем



наблюдении опухоль имела в большинстве своем кривозный и тубулярный характер роста. По данным Т. Vonacho и соавт. [11], опухоль состоит из двух популяций клеток – базальных и эпителиальных. В базальных отмечается позитивная экспрессия миоэпителиальных маркеров (Ck14, Ck17, vimentin, S-100, actin, calponin, p63), в эпителиальном компоненте отмечается позитивная реакция с CK7 и CD117. При ИГХ-исследовании в нашем случае отмечалась также коэкспрессия базальных и миоэпителиальных маркеров в клетках опухоли, обращала на себя внимание выраженная экспрессия CD117, что отличает данный тип опухоли от других разновидностей карцином МЖ. В публикации L. Liu и соавт. [12] представлены данные, что АКР – это тройной

негативный молекулярный тип, однако в 15,4% случаев выявлен люминальный молекулярный тип. В нашем наблюдении была выявлена рассеянная слабая экспрессия люминальных рецепторов менее чем в 10% опухолевых клеток. По литературным данным, локальный рецидив бывает редко (3–18%), метастатическое поражение подмышечных лимфатических узлов встречается менее чем в 2% случаев.

Заключение

АКР – достаточно редкий гистологический тип рака молочной железы с хорошим прогнозом. Но несмотря на это, необходимо дальнейшее изучение данной формы рака для совершенствования протоколов терапии. ☺

Литература

1. Miyai K., Schwartz M.R., Divatia M.K., et al. Adenoid cystic carcinoma of breast: recent advances. *World J. Clin. Cases.* 2014; 2 (12): 732–741.
2. Ghabach B., Anderson W.F., Curtis R.E., et al. Adenoid cystic carcinoma of the breast in the United States (1977 to 2006): a population-based cohort study. *Breast Cancer Res.* 2010; 12 (4): R54.
3. Brunnicardi F.C., Andersen D.K., Billiar T.R., et al. Schwartz Principles of Surgery. New York: McGraw Hill, 2015; 556.
4. Arpino G., Clark G.M., Mohsin S., et al. Adenoid cystic carcinoma of the breast: molecular markers, treatment, and clinical outcome. *Cancer.* 2002; 94 (8): 2119–2127.
5. Cadoo K.A., McArdle O., O'Shea A.-M., et al. Management of unusual histological types of breast cancer. *Oncologist.* 2012; 17 (9): 1135–1145.
6. Kallel R., Bahri Z.I., Gouiaa N., et al. Adenoid cystic carcinoma of the breast. *Cancer Radiother.* 2009; 13 (4): 323–328.
7. Treitl D., Radkani P., Rizer M., et al. Adenoid cystic carcinoma of the breast, 20 years of experience in a single center with review of literature. *Breast Cancer.* 2018; 25 (1): 28–33.
8. Amari L.E., Raiss H., Layachi M., et al. Breast adenoid cystic carcinoma: a rare case report and review of the literature. *Gulf J. Oncol.* 2017; 1 (24): 66–69.
9. Bhutani N., Kajal P., Singla S., et al. Adenoid cystic carcinoma of the breast: experience at a tertiary care centre of Northern India. *Int. J. Surg. Case Rep.* 2018; 51: 204–209.
10. Marchiò C., Weigelt B., Reis-Filho J.S. Adenoid cystic carcinomas of the breast and salivary glands (or 'The strange case of Dr Jekyll and Mr Hyde' of exocrine gland carcinomas). *J. Clin. Pathol.* 2010; 63 (3): 220–228.
11. Bonacho T., Rodrigues F., Liberal J. Immunohistochemistry for diagnosis and prognosis of breast cancer: a review. *Biotech. Histochem.* 2020; 95 (2): 71–91.
12. Liu L., Lin X., Xiang H., et al. Adenoid cystic carcinoma of the breast: a study of five cases. *J. Radiol. Case Reports.* 2020; 14 (11): 16–25.

Adenocystic Breast Cancer. A Rare Clinical Case

E.R. Eremeeva^{1,2}, G.R. Setdikova, PhD¹, V.A. Kalyadin³, S.V. Garmash, PhD¹

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute

² Vidnoye District Clinical Hospital

³ MEDSI

Contact person: Elizaveta R. Eremeeva, eremeevaelizaveta@bk.ru

Adenocystic breast cancer is a rare form of primary breast cancer. This article describes the clinical observation of a 42-year-old patient who had a tumor detected during mammography. A sectoral resection of the breast was performed, followed by histological and immunohistochemical examination with antibodies CK7, p40, CK5/6, calponin, CD117. Adenocystic breast cancer was detected. This histological type of breast carcinoma is extremely rare and requires further study to determine treatment tactics.

Key words: adenoid cystic carcinoma of the breast



ИНТЕРНЕТ-МАГАЗИН НОВИНОК
МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

MBOOKSHOP

WWW.MBOOKSHOP.RU



Нужна медицинская книга?

Закажите:

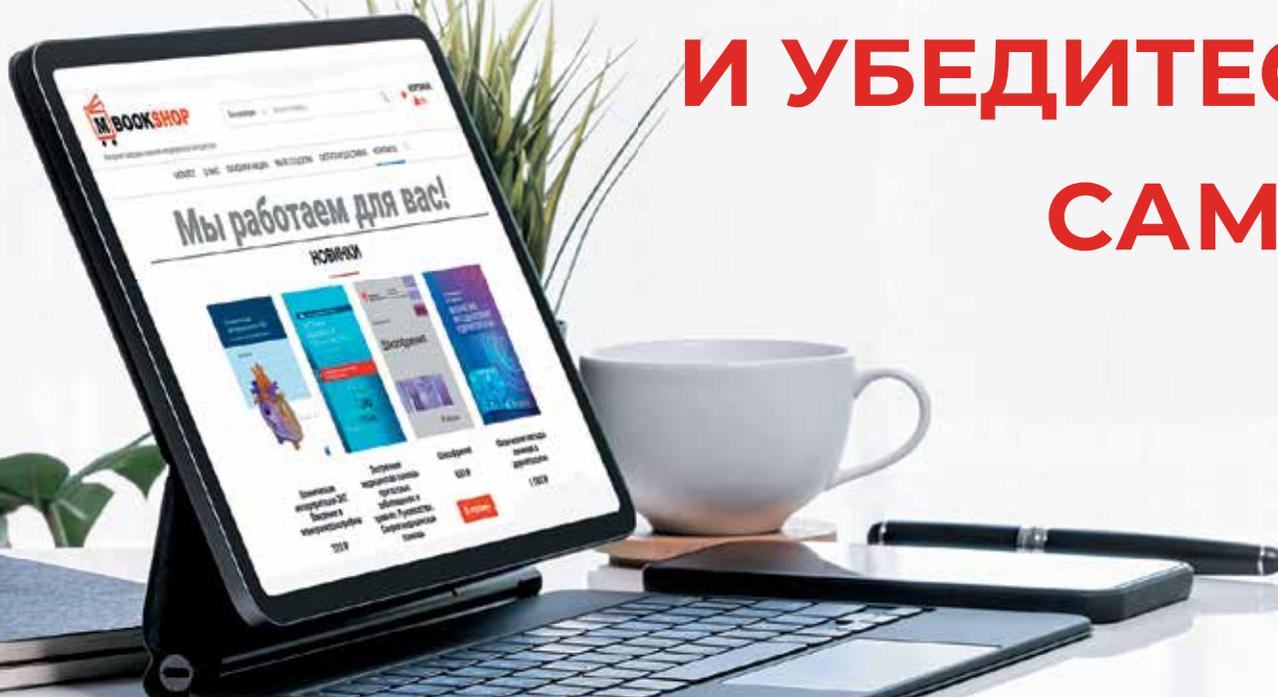
- на сайте www.mbookshop.ru
- по телефону 8 (967) 026-11-09
- по эл. почте zakaz@medcongress.ru

У НАС ДЕШЕВЛЕ!

СРАВНИТЕ ЦЕНЫ

И УБЕДИТЕСЬ

САМИ!





Детоксикационное питание при онкологических заболеваниях

Важное место в алгоритме ведения пациентов с онкологическими заболеваниями занимают различные виды нутритивной поддержки, включающие специализированное лечебное и профилактическое питание. Применение современных видов нутритивной поддержки у больных в онкологической практике является одним из необходимых факторов успешной терапии онкозаболеваний и способствует повышению качества жизни пациентов. В рамках V Юбилейного международного форума онкологии и радиотерапии 22 сентября 2022 г. прозвучал доклад Татьяны Львовны ПИЛАТ, д.м.н., ведущего научного сотрудника ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда им. академика Н.Ф. Измерова». Выступление было посвящено вопросам применения специализированных детоксикационных диетических продуктов отечественного производства у онкологических пациентов.

Накопленные данные свидетельствуют, что нутритивная недостаточность в период лечения является фактором повышенного риска неблагоприятного исхода у онкологических больных. По данным Европейской ассоциации клинического питания и метаболизма (ESPEN), 48–88% больных имеют нутритивную недостаточность¹. Процессы, связанные с онкологическим заболеванием и лечением, действуют как триггеры катаболизма, что усугубляет потерю массы тела пациента. Одной из важных причин катаболического кризиса, сопровождающегося потерей массы тела, в онкологической практике является интоксикация. Среди основных причин интоксикации – образование эндотоксинов в результате жизнедеятельности опухоли, токсичность осложнений лечения, психологический окислительно-метаболический стресс и воспалительный процесс, сопровождающийся выбросом провоспалительных медиаторов².

Докладчик отметила, что онкологические заболевания сопровождаются накоплением значительного количества токсичных метаболитов. Кроме того, на фоне химиотерапии в организме накапливаются высокотоксичные со-

единения, что приводит к интоксикации. Высокий уровень интоксикации пациентов с онкологическими заболеваниями, вызванный токсичными эффектами лечения и болезнью, приводит к ухудшению их физического состояния, слабости, апатии.

Из этого следует вывод, что детоксикация организма должна проводиться с момента постановки онкологического диагноза. Детоксикация лечебным и профилактическим питанием – важная составляющая патогенетического лечения и реабилитации при онкологических заболеваниях. Следует учитывать, что детоксикация – очень сложный процесс, проходящий на разных уровнях организма. Метаболизм экзо- и эндобиотиков происходит в две фазы. При этом I фаза метаболизма осуществляется с помощью реакций окисления, редукции, гидролиза, гидратации. Ключевую роль в этом процессе играет цитохром P-450. Особое значение для поддержания активности процесса имеет содержание в организме железа. В I фазе метаболизма участвуют определенные вещества, которые относятся к нутриентам: рибофлавин (B₂), пиридоксин (B₆), фолиевая кислота, витамин B₁₂, глутатион, аминокислоты с разветвленной цепью,

флавоноиды, фосфолипиды. В ходе I фазы метаболизма образуются свободные радикалы, которые способствуют вторичному повреждению тканей. Для защиты организма от повреждающих реакций нужны антиоксиданты, которые поступают в организм с продуктами питания. В свою очередь II фаза метаболизма ксенобиотиков – конъюгация. Процессы превращения веществ происходят за счет реакций глюкуронидации, сульфатации, конъюгации глутатиона и аминокислот, метилирования.

Поступающие с питанием вещества воздействуют на I и II фазы метаболизма ксенобиотиков и обеспечивают процессы индукции или ингибирования ферментов детоксикации. На первом этапе детоксикации необходим ряд компонентов, которые поступают с продуктами питания: фолиевая кислота, витамины B₁₂, B₄, B₆, B₁, B₂, глутатион, флавоноиды, витамины C, E, магний, селен. Для второй фазы необходимы альбумин, аминокислоты, витамины, полиненасыщенные жирные кислоты.

Кроме того, определенные компоненты питания восстанавливают антиоксидантную защиту. К антиоксидантам относят витамины C, E, A, железо, медь, селен, цинк, глюкозу, фруктозу,

¹ Ravasco P. Nutrition in cancer patients. J. Clin. Med. 2019; 8 (8): 1211.

² Пилат Т.Л., Кузьмина Л.П., Измерова Н.И. Детоксикационное питание. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 688 с.



V Юбилейный международный форум онкологии и радиотерапии «For life» («Ради жизни»)

цистеин, глутатион, металлотионеин, бета-каротин и др. Ферментативными антиоксидантами являются супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза и церулоплазмин.

Таким образом, пищевые компоненты оказывают неспецифическое детоксикационное действие. Детоксикация питанием осуществляет такие процессы, как препятствие проникновению токсических веществ, метаболизм детоксикации, купирование токсичного процесса, защита контактирующих органов, поддержание функции вовлеченных органов, выведение ксенобиотиков.

На сегодняшний день российскими специалистами разработаны специализированные продукты диетического лечебного и диетического профилактического питания для онкологических больных серии ЛЕОВИТ ONCO: коктейль детоксикационный, напиток детоксикационный и коктейль восстанавливающий. Данные продукты предназначены онкологическим пациентам на любой стадии заболевания, перед и после хирургических операций, после противоопухолевой (химиотерапии, таргетной, иммунотерапии) и лучевой терапии, при нарушении прохождения пищи или всасывания питательных веществ, а также в период реабилитации.

Как отметила профессор Т.Л. Пилат, эффективность применения продуктов для детоксикации организма у онкологических больных подтверждена результатами научных исследований и опытом реальной клинической практики.

На базе онкологического отделения опухолей головы и шеи ФГБУ НКЦО ФМБА проведено клиническое исследование с участием 40 пациентов с раком гортани IV стадии. Пациентам проводили комплексное лечение: полихимиотерапию, хирургическую и лучевую терапию. Пациенты были разделены на группы: основную, получавшую нутритивную поддержку ЛЕОВИТ ONCO, и группу, не получавшую нутритивную поддержку в процессе лечения. Для оценки эффективности лечебного питания у па-

циентов проводили общеклиническое обследование, исследовали лабораторные анализы. Оценку переносимости лечебного питания ЛЕОВИТ ONCO и его влияния на качество жизни пациентов осуществляли при помощи анкет-опросников ежедневно.

Другое клиническое исследование проводили в отделении физиотерапии клиники ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России с участием 202 пациентов с раком молочной железы I–III стадии, получавших курсы реабилитации. Пациентов разделили на группы: пациенты основной группы получали нутритивную поддержку ЛЕОВИТ ONCO, в группе сравнения пациенты проходили курс реабилитации без лечебного питания, а группа контроля не получала медицинскую реабилитацию. Для оценки эффективности лечебного питания ЛЕОВИТ ONCO пациентам проводили стандартные исследования³.

Клинические исследования продемонстрировали высокую эффективность и безопасность специализированных пищевых продуктов ЛЕОВИТ ONCO у пациентов с онкологическими заболеваниями. Так, после 14 дней применения детоксикационного белкового коктейля ЛЕОВИТ ONCO значительно сократилось число жалоб пациентов с раком гортани, получавших лечение, на отсутствие аппетита, боли в горле, потерю массы тела, чувство тяжести в желудке, быструю утомляемость, тошноту, метеоризм, расстройства стула. У 93,4% пациентов из группы лечебного питания отмечено заживление ран первичным натяжением. На фоне применения лечебного питания ЛЕОВИТ ONCO наблюдались улучшение белкового обмена, снижение показателей антитоксической защиты печени (аланинаминотрансфераза и аспартатаминотрансфераза), концентрации холестерина, мочевины, креатинина и нормализация уровня глюкозы в крови. Также отмечено положительное влияние лечебного белкового питания на иммунную систему. Прием детоксикационного белкового коктейля стимулировал противовоспалительный эффект, что подтвер-

ждается снижением концентрации острофазного С-реактивного белка. При приеме специализированных детоксикационных продуктов питания ЛЕОВИТ ONCO у пациентов отмечено улучшение большинства показателей перекисного окисления липидов (ПОЛ), в частности снижение концентрации диеновых конъюгатов, кетодиенов и карбонилов, на фоне повышения общей антиокислительной активности. Таким образом, в группе пациентов с раком гортани был продемонстрирован выраженный детоксикационный эффект на фоне применения лечебного питания.

В исследовании с участием больных раком молочной железы были получены схожие показатели эффективности лечебного питания. У пациентов основной группы, получающих нутритивную поддержку ЛЕОВИТ ONCO со второго – четвертого дня после операции, наблюдали высокие показатели концентрации белка и альбумина в сыворотке крови. Причем они были выше нижней границы нормы, не снижались после окончания поддержки и продолжали нарастать в отдаленном периоде. Кроме того, в группе больных раком молочной железы, получавших лечебное детоксикационное питание, отмечено снижение выраженности болевого синдрома, у них быстрее повышалась функциональная способность и восстанавливался двигательный стереотип движений верхней конечности по сравнению с контрольной группой. У пациентов наблюдалось снижение риска послеоперационных осложнений, быстрее происходило восстановление после биохимических и функциональных нарушений на стороне оперативного вмешательства. Также у больных зафиксированы отсутствие микроабсцессов и клеточной инфильтрации, снижение суточного объема, выделяемого через дренаж. Через три месяца наблюдения в группе пациентов, получающих продукт ЛЕОВИТ ONCO, отсутствовали признаки развития патологического рубцевания в области послеоперационного шва. По словам докладчика, у пациентов с онкологическими заболеваниями

³ Отчет ФГБУ НКЦО ФМБА России, отчет ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.



V Юбилейный международный форум онкологии и радиотерапии «For life» («Ради жизни»)

наблюдается недостаточное поступление питательных веществ с пищей при повышенном расходе энергии под воздействием злокачественного процесса и воспаления. Конечно, белковое питание – необходимый компонент нутритивной поддержки онкологических больных. Однако специализированное питание должно учитывать повышенные потребности пациента не только в белке, но и в энергии для восстановления организма. Углеводы – наиболее быстрый и доступный источник энергии для восстановления психической и физической работоспособности организма. Соблюдение диеты с низким содержанием углеводов и повышенным содержанием белка приводит к нарушениям метаболизма, кальциевому обмену, функции почек, печени, коронарного кровотока. Количество углеводов в рационе онкологических больных должно быть в пределах физиологической нормы (300–500 г в день). Поэтому наряду с белковым питанием пациентам необходима углеводная поддержка.

Прежде всего углеводная поддержка онкологических больных направлена на адаптацию желудочно-кишечного тракта и его подготовку к началу самостоятельного питания. Важно, что углеводы – основная среда для восстановления кишечной микрофлоры. Известно, что чрезмерное употребление белков пациентами с нарушенной функцией кишечника может приводить к развитию диареи, тошноты, рвоты. Поэтому важной задачей углеводов считается подготовка организма к белковой пище, которая тяжелее усваивается. Также углеводы, получаемые пациентами до операции, позволяют уменьшить послеоперационный катаболизм, инсулинорезистентность, гипергликемию. Углеводы необходимы для супрессии окисления неэссенциальных жирных кислот и получения белковосберегающего эффекта⁴.

Профессор Т.Л. Пилат представила оптимальную схему приема детоксикационного напитка ЛЕОВИТ ONCO после завершения парентерального питания и при кахексии с целью по-

степенного перехода к полноценному питанию. В течение первого и второго дня после завершения парентерального питания и при кахексии больному дают специальную углеводную пищу – детоксикационный напиток ЛЕОВИТ ONCO. Далее с третьего по пятый день пациент должен получать в 50–70%-ной доле углеводный детоксикационный напиток с постепенным увеличением доли белковых напитков. Соответственно к шестому дню и далее белковый компонент увеличивают до 30%, жиры – до 20%, углеводы – до 50% от пределов физиологической нормы потребления.

По данным исследований, углеводный напиток для детоксикации ЛЕОВИТ ONCO (на фруктовой основе) обладает хорошими пребиотическими свойствами, нормализует кишечную микрофлору. У пациентов, получавших лечебное питание с применением детоксикационного напитка, были отмечены улучшение аппетита и деятельности желудочно-кишечного тракта, в частности снижение тошноты, уменьшение метеоризма, нормализация стула, восстановление желания чаще принимать пищу.

Таким образом, углеводный детоксикационный напиток ЛЕОВИТ ONCO помогает организму пациента адаптироваться к полноценному питанию, обеспечивает детоксикационную функцию, нормализует аппетит, улучшает работу желудочно-кишечного тракта. Напиток оказывает общеукрепляющее действие, купирует деструктивный оксидативный стресс в организме, поддерживает цикл Кребса.

На сегодняшний день выделяют следующие этапы нутритивной поддержки: предоперационный, послеоперационный, поддерживающий, восстановливающий, паллиативной поддержки. На этапе предоперационной подготовки пациентам рекомендовано использование напитка детоксикационного, коктейля детоксикационного, коктейля восстанавливающего линейки ЛЕОВИТ ONCO. В первые три дня послеоперационного периода пациентам назначают напиток детоксикационный, с третьего по седьмой

день – коктейль восстанавливающий ЛЕОВИТ ONCO. В период поддерживающей терапии во время лучевой и таргетной терапии детоксикация является важнейшим элементом лечения. Между процедурами больные должны получать напиток и коктейль детоксикационные, коктейль восстанавливающий. Во время химиотерапии между процедурами – коктейль восстанавливающий ЛЕОВИТ ONCO. В период восстановления после проведенного лечения пациентам назначают напиток детоксикационный и/или коктейль детоксикационный от трех – шести месяцев до одного года, а также коктейль восстанавливающий ЛЕОВИТ ONCO 7–14 дней один-два раза в день. Эффективность применения продуктов лечебного питания ЛЕОВИТ ONCO для паллиативной поддержки пациентов с онкологическими заболеваниями продолжает изучаться. Полученные данные свидетельствуют, что введение в рацион продуктов лечебного питания способствует появлению аппетита, улучшению общего состояния паллиативных пациентов. Продукты для лечебного питания ЛЕОВИТ ONCO применяют перорально, для замены одного или более приемов пищи, либо в виде дополнения к пероральному питанию, а также как энтеральное питание. Эмульсионная форма готового питания обеспечивает щадящую диету пациентам при наличии препятствий в желудочно-кишечном тракте для прохождения пищи, больным с симптомами раздраженной кишки, энтеропатиями различного генеза, мукозитами. Может применяться при сахарном диабете 2-го типа. Подводя итог, Т.Л. Пилат подчеркнула, что применение продуктов ЛЕОВИТ ONCO в рационе питания онкологических больных обеспечивает нутритивную метаболическую поддержку, детоксикацию организма, снижает общетоксические проявления заболевания и побочные эффекты проводимой химиотерапии, повышает качество жизни больных. ☺

⁴ Лысыков Ю.А. Углеводы в клиническом питании. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2013; 2: 89–110.

ЛЕОВИТ | ONCO

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЕ ЛЕЧЕБНОЕ ПИТАНИЕ ДЛЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ (ДЛЯ ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ СТАРШЕ 12 ЛЕТ)



- УЛУЧШЕНИЕ ОБЩЕГО СОСТОЯНИЯ ОРГАНИЗМА ПРИ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ, В ТОМ ЧИСЛЕ И В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ
- УМЕНЬШЕНИЕ ИНТОКСИКАЦИИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ И ПОСЛЕ ХИМИО- И ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ
- ВОССТАНОВЛЕНИЕ ОРГАНИЗМА ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ И ПОВЫШЕНИЕ ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

ТЕЛ.: +7 (495) 663-35-96
ONCO.LEOVIT.RU





Прямой эфир на медицинском портале для врачей uMEDp.ru



Онлайн-школы, онлайн-семинары, вебинары, конгрессы, конференции

- Все основные направления медицины
- Актуальные темы в выступлениях лучших экспертов
- Дискуссии, клинические разборы, лекции
- Качество подключений к трансляции
- Неограниченное число участников
- Обратная связь со спикером, ответы в прямом эфире
- Электронная рассылка с записью видео после эфира

Сетка вещания <https://umedp.ru/online-events/>



Реклама

Также на портале читайте научные обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости.

Регистрируйтесь на портале, чтобы быть в курсе



**МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ**
UMEDP.RU

- <https://vk.com/vk.medforum>
- <https://www.facebook.com/medforum.agency>
- https://www.instagram.com/umedp_/
- <https://www.youtube.com/umedportal>

НОВОСТИ
СТАТЬИ
ЖУРНАЛЫ
МЕРОПРИЯТИЯ
ВИДЕО
ПРЕСС-РЕЛИЗЫ
ОНЛАЙН-МЕДИА



umedp.ru

Медицинский портал для врачей

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

uMEDp

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

5105
статей

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

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

Онлайн-школа, онлайн-семинар, вебинар



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



Преимущества



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



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



Собственная оборудованная видеостудия в Москве



Качество подключений к трансляции на неограниченное число участников



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



Учет подключений к просмотру и итоговая статистика



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



МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ
UMEDP.RU



Диалог
с экспертом



1000+
онлайн-участников

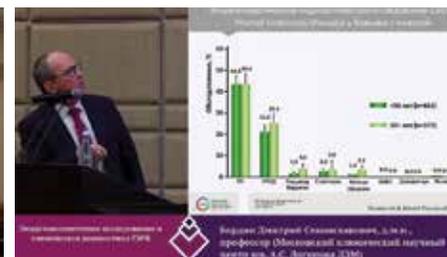


Изображения в 2 окна
(презентация, спикер)



700+
просмотров записи
вебинара на YouTube

Еще больше возможностей предложим по вашему запросу





Всероссийская педиатрическая Ассамблея

Начинаем в день педиатра

25 ноября 2022 г.

Холидей Инн Москва Лесная,
г. Москва, ул. Лесная, д. 15

Научные направления программы Ассамблеи:

- Неврологические заболевания у детей
 - Гематологические заболевания у детей.
 - Школа гемостаза
 - Онкологические заболевания у детей
 - Ревматологические заболевания у детей
 - Нейропедиатрия в многопрофильном стационаре
 - «Трудные» пациенты в педиатрии
 - Диагностика и лечение юношеского артрита
 - Неонатальный скрининг
 - Детская урология-андрология
 - Детская эндокринология
 - Детская кардиология и кардиохирургия
 - Лучевая диагностика
 - Проблемы репродуктивного здоровья девочек-подростков
 - Болезнь Кавасаки — от диагностических критериев к лечению ВВИГ-резистентности и осложнений
 - Орфанные (редкие) заболевания у детей
 - Мультидисциплинарный подход в гастроэнтерологии
 - Современные направления оториноларингологии детского возраста
- И другие актуальные аспекты педиатрии и детской хирургии

Регистрация



Онлайн-трансляция на образовательном медицинском портале Medtouch





II КОНФЕРЕНЦИЯ

«Интегративная дерматовенерология
и косметология.

Новые стандарты взаимодействия»

16–17 декабря 2022

Москва, «Цифровое Деловое Пространство», ул. Покровка, 47



**ПРИГЛАШАЕМ
К УЧАСТИЮ:**

- дерматовенерологов
- косметологов
- трихологов
- терапевтов
- педиатров
- стоматологов
- хирургов
- онкологов
- акушеров-гинекологов
- урологов
- диетологов
- эндокринологов
- врачей других специальностей
- специалистов в области фармации
- психиатров и психотерапевтов
- неврологов



**МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ
ПРОГРАММА**

- Дерматовенерология и косметология на стыке дисциплин
- В фокусе: биологическая и таргетная терапия псориаза
- Регенеративная медицина
- Опухоли наружных локализаций
- Вирусная патология XXI века: особенности и пути преодоления
- Эстетическая стоматология, гинекология, урология, проктология, флебология и многое другое



ВЫСТАВКА

- Выставка ведущих компаний отрасли
- Интерактивные презентации от ведущих фармпроизводителей
- Новинки от производителей



**ПОКАЗАТЕЛЬНЫЕ
МАСТЕР-КЛАССЫ
И СПЕЦИАЛЬНАЯ
ПРОГРАММА**

- Инъекционные методы в косметологии
- Разборы клинических кейсов
- Обособленные сессии «вопрос – ответ»

**УЧАСТИЕ В МЕРОПРИЯТИИ
БЕСПЛАТНОЕ!**

КОНГРЕСС-ОПЕРАТОР:

Ассоциация «МДМА»

+7 (495) 174-70-07

intedeco@mdma.msk.ru



Реклама