

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

ОБЗОРЫ И АНАЛИТИКА

- 5 Мета-анализ исследований эффективности различных поколений ингибиторов тирозинкиназы EGFR и их комбинированных режимов при EGFR-ассоциированном НМРЛ
- 31 Значение циркулирующих опухолевых маркеров при раке легкого в клинической практике
- 36 Необходимо ли добавлять антиангиогенную терапию к химиотерапии у пациентов с метастатическим раком толстой кишки и мутацией в гене *BRAF*? Результаты систематического обзора и мета-анализа

СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- 45 Роль неоадъювантного подхода в лечении первично операбельного HER2-позитивного рака молочной железы
- 53 Роль ПЭТ в лечении В-клеточных лимфопролиферативных заболеваний в рутинной клинической практике в России

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

- 59 Случай редкого метастазирования рака толстой кишки. Случай из практики



Международный ежеквартальный научно-практический журнал по онкологии

Журнал включен в перечень изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (2015 г.). Основан в августе 2010 г.

Официальный печатный орган Российского общества клинической онкологии

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ
Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии»

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
М. Ю. Бяхов, д.м.н., проф.,
ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ
им. М. Ф. Владимирского,
Москва, Россия

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР
Д. А. Носов, д.м.н., проф.,
ФГБУ ЦКБ УД Президента РФ,
Москва, Россия

Адрес для корреспонденции:
127051, Москва, ул. Трубная,
д. 25, корп. 1, эт. 7

тел. +7 499 686 02 37

E-mail: journal@russco.org
www.malignanttumours.org

Журнал зарегистрирован
в Федеральной службе
по надзору в сфере связи,
информационных технологий
и массовых коммуникаций

СВИДЕТЕЛЬСТВО
ПИ № ФС77-77419 от 10.12.2019

Распространяется среди
членов Российского общества
клинической онкологии
бесплатно

Редакция не несет
ответственности за
достоверность информации,
содержащейся в рекламных
материалах

Выходит 4 раза в год

Формат 60x84/8
Тираж 4500 экз.

© RUSSCO, 2020

При перепечатке материалов
цитирование журнала
обязательно



ISSN 2224-5057 (Print)
ISSN 2587-6813 (Online)

Злокачественные опухоли

Том 10 №2 • 2020

DOI: 10.18027/2224-5057

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Е. В. Артамонова, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Л. В. Болотина, д. м. н., МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Л. Ю. Владимирова, проф., ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» МЗ РФ, Ростов-на-Дону, Россия

О. А. Гладков, д. м. н., ООО «ЭВИМЕД», Челябинск, Россия

Н. В. Деньгина, к. м. н., ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», Ульяновск, Россия

Н. В. Жуков, проф., ФГБУ «НМИЦ Детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева», Москва, Россия

Л. Г. Жукова, проф., ГБУЗ Московский клинический научный центр им. А. С. Логинова ДЗМ, Москва, Россия

Е. Н. Имянитов, член-корр. РАН, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

В. В. Карасева, проф., Российское общество клинической онкологии, Москва, Россия

В. М. Моисеенко, проф., ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург, Россия

Д. А. Носов, проф., ФГБУ «ЦКБ Управления делами Президента РФ», Москва, Россия

Р. В. Орлова, проф., ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

А. В. Петровский, к. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

И. В. Поддубная, акад. РАН, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва, Россия

Г. А. Раскин, д. м. н., ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А. М. Гранова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

А. Г. Румянцев, акад. РАН, ФГБУ «НМИЦ Детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева», Москва, Россия

С. А. Румянцев, член-корр. РАН, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Д. Д. Сакаева, д. м. н., ФГБОУ «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа, Россия

Т. Ю. Семизлазова, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Г. Б. Стаценко, д-р, БУЗ ОО «Клинический онкологический диспансер», Омск, Россия

Д. Л. Строяковский, к. м. н., ГБУЗ г. Москвы «Городская онкологическая больница № 62» ДЗМ, Москва, Россия

И. В. Тимофеев, д-р, Бюро по изучению рака почки, Москва, Россия

А. А. Трякин, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

С. А. Тюляндин, проф., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

А. С. Тюляндина, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

М. Ю. Федянин, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

И. Е. Хатьков, член-корр. РАН, ГБУЗ Московский клинический научный центр им. А. С. Логинова ДЗМ, Москва, Россия

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

А. А. Аллахвердиев, д. м. н., ГБУЗ Московский клинический научный центр им. А. С. Логинова ДЗМ, Москва, Россия

А. А. Барчук, к. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Н. С. Бесова, к. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

В. В. Бредер, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

И. А. Демидова, к. м. н., ГБУЗ г. Москвы «Городская онкологическая больница № 62» ДЗМ, Москва, Россия

М. Г. Ефанов, к. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. А. С. Логинова ДЗМ, Москва, Россия

Р. Е. Израйлов, д. м. н., ГБУЗ Московский клинический научный центр им. А. С. Логинова ДЗМ, Москва, Россия

Т. В. Кекеева, к. м. н., ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Москва, Россия

Н. В. Кислов, к. м. н., ГБУЗ Ярославской области «Областная клиническая онкологическая больница», Ярославль, Россия

И. В. Колядина, д. м. н., ФГБОУ ДПО РМАНПО на базе ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Е. И. Коваленко, к. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

И. А. Королева, д. м. н., Медицинский университет «Реавиз», Самара, Россия

О. А. Малихова, проф., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

С. Е. Малыгин, к. м. н., ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

С. Н. Минаков, к. м. н., ГБУ «НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

Т. В. Митин, д-р, Орегонский университет здоровья и науки, Портленд, Орегон, США

Ф. В. Моисеенко, д. м. н., ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург, Россия

В. М. Нечушкина, проф., ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

М. П. Никулин, к. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

И. А. Покатаев, д. м. н., ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1» ДЗ Москвы, Москва, Россия

А. Э. Протасова, проф., Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

И. С. Романов, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

И. В. Рыков, к. м. н., ФГБУЗ «Санкт-Петербургская клиническая больница РАН», Санкт-Петербург, Россия

И. В. Самойленко, к. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

М. Б. Стенина, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

М. Ю. Федянин, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

С. В. Хохлова, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ АГП им. В. И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

К. В. Шишин, д. м. н., ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А. С. Логинова» ДЗМ, Москва, Россия

International Scientific and
Practical Journal of Oncology.

The journal is included in the list
of publications recommended by
Higher Attestation Commission
(2015). Founded in August, 2010

The official organ of the Russian
Society of Clinical Oncology

FOUNDER AND PUBLISHER
Russian Society of Clinical Oncology

EDITOR-IN-CHIEF
M. Yu. Byakhov, MD, PhD, DSc, Prof.,
M. F. Vladimirovsky Moscow Regional
Research and Clinical Institute
(MONIKI), Moscow, Russia

ASSISTANT EDITOR
D. A. Nosov, MD, PhD, DSc, Prof.,
Central Clinical Hospital, Moscow,
Russia

Address for correspondence:
119021, Moscow, PO box 1
tel.: +7 499 686 0237

E-mail: journal@russco.org
www.malignanttumours.org

The journal is registered by the
Federal Service for Supervision
in the Sphere of Telecom,
Information Technologies and Mass
Communications

CERTIFICATE PI
NUMBER FS77-77419
from 10.12.2019

Distributed free of charge among
members of the Russian Society of
Clinical Oncology

Editors are not responsible for
the accuracy of the information,
contained in promotional materials

The journal is published four
times a year

Format 60x84/8
Circulation 4500 copies

© RUSSCO, 2020

Please refer to the journal when
quoting



Malignant Tumours

ISSN 2224-5057 (Print)
ISSN 2587-6813 (Online)

Vol. 10 #2 • 2020

DOI: 10.18027/2224-5057

EDITORIAL COUNCIL

E.V. Artamonova, MD, PhD, DSc, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia
L.V. Bolotina, MD, PhD, DSc, P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Moscow, Russia
L.Yu. Vladimirova, MD, PhD, DSc, Prof, Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia
O.A. Gladkov, MD, PhD, DSc, Oncology clinic EVIMED, Chelyabinsk, Russia
N.V. Dengina, MD, PhD, Ulyanovsk Regional Cancer Center, Ulyanovsk, Russia
N.V. Zhukov, MD, PhD, DSc, Prof., Dmitry Rogachev FRC of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology University, Moscow, Russia
L.G. Zhukova, MD, PhD, DSc, Prof., A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center of the Department of Health of the City of Moscow, Moscow, Russia
E.N. Imyanitov, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, N.N. Petrov Research Institute of Oncology, St. Petersburg, Russia
V.V. Karaseva, MD, PhD, DSc, Prof., Russian Society of Clinical Oncology, Moscow, Russia
V.M. Moiseyenko, MD, PhD, DSc, Prof., Saint Petersburg Clinical Applied Research Center for Specialized Types of Medical Care (Oncology), St. Petersburg, Russia
D.A. Nosov, MD, PhD, DSc, Prof., Central Clinical Hospital, Moscow, Russia
R.V. Orlova, MD, PhD, DSc, Prof., Saint Petersburg State University, St. Petersburg, Russia
A.V. Petrovsky, MD, PhD, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia
I.V. Poddubnaya, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia
G.A. Raskin, MD, PhD, DSc, Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granova, St. Petersburg, Russia
A.G. Rumyantsev, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Dmitry Rogachev FRC of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology University, Moscow, Russia
S.A. Rumyantsev, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
D.D. Sakaeva, MD, RhD, DSc, Republican Clinical Oncologic Dispensary, Ufa, Russia
T.Yu. Semiglazova, MD, RhD, DSc, N.N. Petrov Research Institute of Oncology, St. Petersburg, Russia
G.B. Statsenko, MD, Omsk Oblast Clinical Cancer Center, Omsk, Russia
D.L. Stroyakovskiy, MD, PhD, Municipal, Oncological Hospital No 62, Moscow, Russia
I.V. Tsimafeiyev, MD, Kidney Cancer Research Bureau, Moscow, Russia
A.A. Tryakin, MD, PhD, DSc, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia
S.A. Tjulandin, MD, PhD, DSc, Prof., N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia
A.S. Tjulandina, MD, PhD, DSc, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia
M.Yu. Fedyanin, MD, PhD, DSc, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia
I.E. Khatkov, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center of the Department of Health of the City of Moscow, Moscow, Russia

EDITORIAL BOARD

A.A. Allakhverdiev, MD, PhD, DSc, A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center of the Department of Health of the City of Moscow, Moscow, Russia
A.A. Barchuk, MD, PhD, N.N. Petrov Research Institute of Oncology, St. Petersburg, Russia
N.S. Besova, MD, PhD, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia
V.V. Breder, MD, PhD, DSc, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia
I.A. Demidova, MD, PhD, Municipal, Oncological Hospital No 62, Moscow, Russia
M.G. Efanov, MD, PhD, DSc, A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center of the Department of Health of the City of Moscow, Moscow, Russia
R.E. Izrailov, MD, PhD, DSc, Prof., A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center of the Department of Health of the City of Moscow, Moscow, Russia
T.V. Kekeeva, MD, PhD, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia
N. V Kislov, MD, PhD, Yaroslavl Regional Clinical Cancer Hospital, Yaroslavl, Russia
I.V. Kolyadina, MD, PhD, DSc, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia
E.I. Kovalenko, MD, PhD, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia
I.A. Koroleva, MD, PhD, DSc, REAVIZ Medical University, Samara, Russia
O.A. Malikhova, MD, PhD, DSc, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia
S.E. Malygin, MD, PhD, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
S.N. Minakov, MD, PhD, Research Institute of Health Care and Medical Management of the Department of Health of Moscow, Moscow, Russia
T.V. Mitin, MD, PhD, Oregon Health and science University, Portland, Oregon, USA
F.V. Moiseyenko, MD, PhD, DSc, Saint Petersburg Clinical Applied Research Center for Specialized Types of Medical Care (Oncology), St. Petersburg, Russia
V.M. Nechushkina, MD, PhD, DSc, Prof, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Moscow, Russia
M.P. Nikulin, MD, PhD, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia
I.A. Pokataev, MD, PhD, DSc, City Clinical Oncological Hospital #1, Moscow, Russia
A.E. Protasova, MD, PhD, DSc, Prof., Saint Petersburg State University, St. Petersburg, Russia
I.S. Romanov, MD, PhD, DSc, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia
I.V. Rykov, MD, PhD, MD, PhD, St. Petersburg hospital of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia
I.V. Samoylenko, MD, PhD, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia
M.B. Stenina, MD, PhD, DSc, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia
M.Yu. Fedyanin, MD, PhD, DSc, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia
S.V. Khokhlova, MD, PhD, DSc, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Moscow, Russia
K.V. Shishin, MD, PhD, DSc, Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

СОДЕРЖАНИЕ

Обзоры и аналитика

- 5 МЕТА-АНАЛИЗ ИССЛЕДОВАНИЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ПОКОЛЕНИЙ ИНГИБИТОРОВ ТИРОЗИНКИНАЗЫ EGFR И ИХ КОМБИНИРОВАННЫХ РЕЖИМОВ ПРИ EGFR-АССОЦИИРОВАННОМ НМРЛ
Ф.В. Моисеенко, А.А. Богданов, Н.М. Волков, А.С. Жабина, М.Ю. Федянин
- 31 ЗНАЧЕНИЕ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ОПУХОЛЕВЫХ МАРКЕРОВ ПРИ РАКЕ ЛЕГКОГО В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ
И.В. Рыков
- 36 НЕОБХОДИМО ЛИ ДОБАВЛЯТЬ АНТИАНГИОГЕННУЮ ТЕРАПИЮ К ХИМИОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ ТОЛСТОЙ КИШКИ И МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ *BRAF*? РЕЗУЛЬТАТЫ СИСТЕМАТИЧЕСКОГО ОБЗОРА И МЕТА-АНАЛИЗА
М.Ю. Федянин, Е.М. Полянская, Х.Х. М. Ельснукеева, А.А. Трякин, И.А. Покатаев, Е.О. Игнатова, Ю.С. Сергеев, А.А. Буланов, С.А. Тюляндин

Собственные исследования

- 45 РОЛЬ НЕОАДЪЮВАНТНОГО ПОДХОДА В ЛЕЧЕНИИ ПЕРВИЧНО ОПЕРАБЕЛЬНОГО HER2-ПОЗИТИВНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
М.А. Фролова, Е.В. Глазкова, А.В. Петровский, О.В. Крохина, М.Б. Стенина, С.А. Тюляндин
- 53 РОЛЬ ПЭТ В ЛЕЧЕНИИ В-КЛЕТОЧНЫХ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В РУТИННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ В РОССИИ
Л.Г. Бабичева, И.В. Поддубная

Клинические случаи

- 59 СЛУЧАЙ РЕДКОГО МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ РАКА ТОЛСТОЙ КИШКИ. СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ
Г.Г. Хакимова, Ф.С. Исламов, Г.А. Хакимов, С.К. Насиров

CONTENTS

Reviews & Analysis

- 5 META-ANALYSIS OF VARIOUS TKI GENERATIONS EFFICACY EITHER ALONE OR IN COMBINATIONS IN EGFR MUTATED NSCLC
F.V. Moiseenko, A.A. Bogdanov, N.M. Volkov, A.S. Zhabina, M.Yu. Fedyanin
- 31 THE IMPORTANCE OF CIRCULATING TUMOR MARKERS IN LUNG CANCER IN CLINICAL PRACTICE
I.V. Rykov
- 36 IS IT NECESSARY TO ADD ANTI-ANGIOGENIC THERAPY TO CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH METASTATIC COLORECTAL CANCER AND *BRAF* MUTATION? THE SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS RESULTS
M.Yu. Fedyanin, Polyanskaya E.M., Elsnukaeva H.H. M., Tryakin A.A., Pokataev I.A., E.O. Ignatova, U.S. Sergeev, A.A. Bulanov, S.A. Tjulandin

Original Articles. Own Research

- 45 THE ROLE OF THE NEOADJUVANT APPROACH IN THE TREATMENT OF PRIMARY OPERABLE HER2-POSITIVE BREAST CANCER
M.A. Frolova, E.V. Glazkova, A.V. Petrovsky, O.V. Krokhina, M.B. Stenina, S.A. Tyulyandin
- 53 THE ROLE OF PET IN THE TREATMENT OF B-CELL LYMPHOPROLIFERATIVE DISORDERS IN A REAL-WORLD CLINICAL SETTING IN RUSSIA
L.G. Babicheva, I.V. Poddubnaya

Clinical observation

- 59 A CASE OF RARE METASTASIS OF COLON CANCER. CLINICAL CASE
G.G. Khakimova, F.S. Islamov, G.A. Khakimov, S.K. Nasirov

DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-2-1

Цитирование: Моисеенко Ф.В., Богданов А.А., Волков Н.М., Жабина А.С., Федянин М.Ю. Мета-анализ исследований эффективности различных поколений ингибиторов тирозинкиназы EGFR и их комбинированных режимов при EGFR ассоциированном НМРЛ. Злокачественные опухоли. 2020 ; 10 (2) 1

МЕТА-АНАЛИЗ ИССЛЕДОВАНИЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ПОКОЛЕНИЙ ИНГИБИТОРОВ ТИРОЗИНКИНАЗЫ EGFR И ИХ КОМБИНИРОВАННЫХ РЕЖИМОВ ПРИ EGFR-АССОЦИИРОВАННОМ НМРЛ

Ф.В. Моисеенко^{1,2,3}, А.А. Богданов^{1,4}, Н.М. Волков¹, А.С. Жабина^{1,2}, М.Ю. Федянин⁵

1. ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург, Россия

2. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

3. ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

4. ФГУП «Государственный научно исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия

5. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме:

Введение. На настоящий момент выбор из нескольких вариантов первой линии для больных НМРЛ, ассоциированным с мутациями EGFR основан исключительно на предпочтениях конкретного специалиста и финансовых возможностях региона. При этом с учетом ограниченности контингента с активирующими мутациями, проведение крупных исследований, направленных на решение важных клинических вопросов сопряжено с финансовыми и временными затратами. В связи с этим получение дополнительных аргументов о более высокой эффективности отдельных подходов в конкретных клинических группах, вне всякого сомнения, может быть использовано как дополнительный аргумент в пользу выбора того или иного подхода.

Материалы и методы. Мы провели мета-анализ исследований различных лекарственных подходов в первой линии у больных EGFR мутированным НМРЛ с целью идентификации отдельных клинических групп, получающих максимальный выигрыш от выбора того или иного метода.

Результаты. Проведенный мета-анализ выявил неравнозначное влияние исследованных режимов на ОВ в различных клинических группах пациентов. Для женщин (ОР 0,79, 95% ДИ 0,63–0,99; $p=0,04$), более молодых пациентов (ОР 0,66, 95% ДИ 0,52–0,83; $p=0,0004$), больных с мутациями в экзоне 21 (ОР 0,76, 95% ДИ 0,59–0,99; $p=0,04$), а также пациентов с ECOG 1 (ОР 0,72, 95% ДИ 0,59–0,89; $p=0,002$) подобное улучшение может быть достигнуто выбором в пользу ингибитора второго поколения. Для остальных же групп, в частности, мужчин, при ECOG 0, для пациентов с мутациями в экзоне 19 для увеличения выживаемости требуется более агрессивное лечение — комбинирование ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) и цитостатической терапии (ОР 0,57, 95% ДИ 0,41–0,79; $p=0,0008$). По результатам мета-анализа увеличение ОВ при комбинировании ИТК и антиангиогенных препаратов не выявлено (ОР 0,89, 95% ДИ 0,70–1,13; $p=0,33$). Необычным наблюдением, сделанным в результате нашего исследования, явилось то, что на фоне отсутствия статистически значимого преимущества в частоте объективных ответов (ЧОО) второго поколения ИТК и комбинированных режимов перед монотерапией ИТК первого поколения эти опции показывали значимое увеличение выживаемости без прогрессирования (ВБП) относительно монотерапии ИТК первого поколения.

Выводы. Нами показана важность дифференцированного подхода к выбору терапии первой линии больных НМРЛ, ассоциированным с мутациями EGFR. Полученные данные подчеркивают необходимость сравнения эффективности различных опций терапии с ИТК третьего поколения и комбинации анти-PD (L) 1 антител с химиотерапией первой линии в рамках сетевого мета-анализа.

Ключевые слова: рак легкого, EGFR, таргетная терапия, мета-анализ, общая выживаемость.

ВВЕДЕНИЕ

Наличие мутаций в гене рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) у больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) определяет отдельную форму этого вида злокачественных опухолей, характеризующуюся крайне высокой противоопухолевой активностью блокирования тирозинкиназной активности этого рецептора различными низкомолекулярными препаратами. Начиная с 2000-х годов стандартные подходы к лечению этих опухолей развивались по пути совершенствования селективности блокирования сигнального каскада EGFR, что значимо отличалось от значительно более многочисленной группы пациентов без активирующих мутаций.

Любопытно, что несмотря на явное преимущество препаратов с таргетным механизмом действия, как в вероятности ответа, так и в его длительности эффекта при применении у пациентов с активирующими мутациями относительно других видов противоопухолевой лекарственной терапии, достоверных свидетельств увеличения продолжительности жизни при их применении получено не так много. Первым подобным наблюдением, сделанным в рамках крупного, хорошо спланированного исследования, стало достоверное увеличение общей выживаемости (ОВ) при применении афатиниба относительно цитостатической терапии у больных с делецией в экзоне 19 [15]. Следующим значимым подтверждением преимущества ингибиторов ИТК EGFR второго поколения уже перед ИТК первого поколения стало исследование ARCHER 1050, выявившее увеличение ОВ на фоне более нового ингибитора независимо от мутации EGFR, однако только в ограниченной группе больных НМРЛ без метастатического поражения головного мозга [6]. Сходная тенденция об увеличении продолжительности жизни помимо прочих показателей эффективности была показана и для ИТК EGFR третьего поколения осимертиниба в первом анализе исследовании FLAURA [10].

Параллельным направлением развития тактики лечения EGFR мутированного НМРЛ стало комбинирование этих

препаратов с другими вариантами системной противоопухолевой терапии. В то время как наиболее востребованный сейчас в онкологии вариант лекарственной терапии — терапия ингибиторами контрольных точек — пока не получила подтверждения эффективности у больных с активирующими мутациями в отдельных рандомизированных исследованиях, другие варианты комбинированной с ИТК EGFR терапии были изучены. Так, исследованы комбинации ИТК с различными антиангиогенными препаратами, которые позволяли достичь крайне значительного увеличения ВБП, которое, однако, пока лишь в одном исследовании (NEJ026), не транслировалось в увеличение ОВ [5]. В тоже время комбинации ИТК и цитостатической терапии у больных с мутированным EGFR показали преимущество как в ВБП, так и в ОВ, последнее, однако по оговорке авторов, требует дополнительного подтверждения [4].

Таким образом, несмотря на однозначное увеличение общей продолжительности жизни больных с EGFR ассоциированным НМРЛ, медиана которой может при благоприятных для пациента сценариях достигать 41,3 месяцев, как в исследовании GioTag, получение прямых доказательств о преимуществе таргетного лечения или одного из его вариантов крайне затруднительно по организационным причинам [3]. Кроме того, из-за отсутствия доказательной базы для интенсификации лечения у отдельно взятых групп больных, определение тактики первой линии терапии у больных с мутацией EGFR применяется подход «one size fits all». Так, в актуальных рекомендациях не предусмотрена стратификация больных для более агрессивных и токсичных, или менее активных режимов на основании тех или иных клинических факторов.

В связи со всем сказанным выше, нами была предпринята попытка в рамках мета-анализа рандомизированных исследований ИТК EGFR определить клинические особенности больных, располагающие к более высокой эффективности того или иного варианта терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами выполнен поиск статей в базе данных PubMed, в которых упоминаются препараты эрлотиниб, gefитиниб, афатиниб, дакомитиниб, осимертиниб, сочетания ТКИ EGFR первого поколения и химиотерапии, сочетания ТКИ EGFR ингибиторов первого поколения и антиангиогенных препаратов при НМРЛ. Компьютерный поиск был дополнен изучением списка литературы обзорных статей и оригинальных работ, а также тезисов, представленных на конференциях ASCO и ESMO за все время до октября 2020 года.

Критерии включения результатов исследования

1. Проспективное рандомизированное исследование II или III фазы у пациентов с EGFR мутированным НМРЛ;
2. Первая линия терапии;
3. В качестве группы контроля выступали ТКИ первого поколения;
4. Представлены данные по сравнению ОВ и/или ВБП и/или объективных эффектов (ОЭ).

Критерии исключения

1. Не включались в анализ работы, где пациенты с мутацией в EGFR не являлись основной популяцией исследования;
2. Исключены исследования с незарегистрированными в мире препаратами.

Диаграмма отбора исследований для анализа представлена на рис. 1.

Статистический анализ включал в себя следующее:

Различия в ОВ представляли в виде отношения рисков смерти сравниваемых групп и 95% доверительного интервала (ДИ) к данному показателю. Различия в ВБП представляли в виде отношения рисков прогрессирования или смерти сравниваемых групп и 95% доверительного интервала (ДИ) к данному показателю. Различия в частоте ОЭ представляли в виде отношения шансов достижения ОЭ сравниваемых групп и 95% доверительного интервала (ДИ) к данному показателю. Анализ проводился во всей популяции больных, а также в подгруппах, для которых были представлены данные в статьях (женский пол, мужской пол, возраст <65 лет, возраст ≥65 лет, азиатская раса, неазиатская раса, мутация в 19 экзоне, мутация в 21 экзоне, ECOG 0, ECOG 1, некурящие, курящие, прекратившие курить более 1 года назад, метастазы в ЦНС, без метастазов в ЦНС).

Стандартную ошибку вычисляли из 95% ДИ. Статистический анализ включал в себя тест χ^2 для подтверждения однородности результатов включенных в анализ исследований. В отсутствие статистически значимой гетерогенности результатов исследований ($p > 0,1$) метод «generic inverse variance» с фиксированным эффектом применяли для оценки отношения рисков прогрессирования и смерти и построения 95% ДИ. В другом случае применялась модель случайных эффектов. С целью исключения систематической ошибки, связанной с публикацией, проводилось построение воронкообразных графиков (со значениями стандартной ошибки ($\log OR$) по оси ординат и отношением рисков (OR)).

Метаанализ проводился с использованием программы Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследования, включенные в метаанализ

В метаанализ были включены данные 10 рандомизированных исследований ИТК в первой линии терапии

EGFR-ассоциированного НМРЛ (рис. 1). Характеристика представлена в табл. 1.

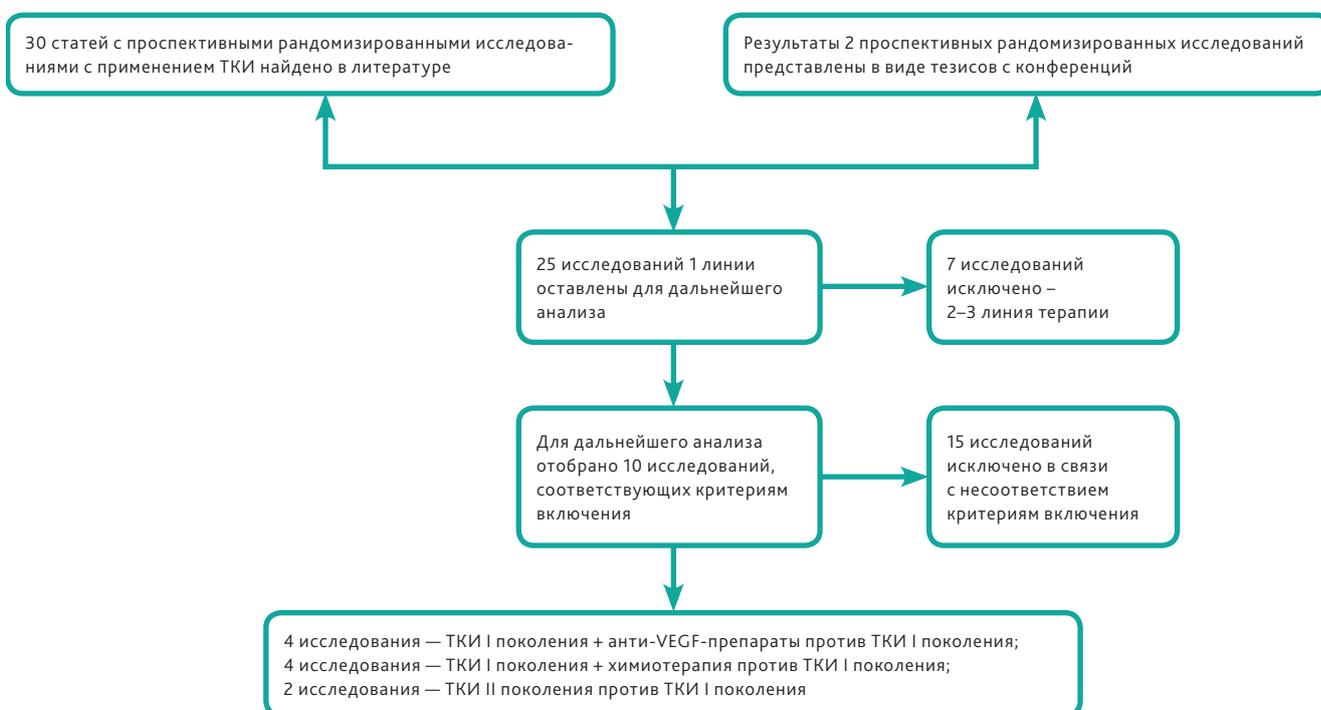


Рисунок 1. Диаграмма отбора исследований для метаанализа.

Таблица 1. Характеристика исследований, вошедших в метаанализ

| Исследование [ссылка] | Дизайн исследования | Число больных | ВБП (ОР, 95% ДИ) | ОВ (ОР, 95% ДИ) |
|-----------------------|---|---------------|-------------------|--------------------|
| LUX-LUNG 7 [9] | Рандомизированное открытое, IIb фазы (афатиниб vs гефитиниб) | 319 | 0,73 (0,57–0,95) | 0,85 (0,66–1,09) |
| ARCHER 1050 [13] | Рандомизированное открытое исследование III фазы (дакомитиниб vs гефитиниб) | 452 | 0,59 (0,47–0,74) | 0,76 (0,582–0,993) |
| JO25567 [12] | Рандомизированное исследование II фазы (эрлотиниб vs эрлотиниб+ бевацизумаб) | 154 | 0,54 (0,36–0,79) | 0,81 (0,53–1,23) |
| NEJ026 [11] | Рандомизированное исследование III фазы (эрлотиниб vs эрлотиниб+ бевацизумаб) | 226 | 0,605 (0,42–0,88) | 1,00 (0,68–1,48) |
| RELAY [7] | Рандомизированное исследование III фазы (эрлотиниб vs эрлотиниб+ рамудиумаб) | 449 | 0,591 (0,46–0,76) | 0,83 (0,53–1,30) |
| ACTIVE [16] | Рандомизированное исследование III фазы (гефитиниб vs гефитиниб+ апатиниб) | 313 | 0,71 (0,54–0,95) | NR |
| NEJ009 [3] | Рандомизированное исследование III фазы (гефитиниб vs гефитиниб+ пеметрексед+ карбоплатин) | 345 | 0,49 (0,39–0,62) | 0,72 (0,55–0,95) |
| Baohui Han et al. [2] | Рандомизированное исследование II фазы (гефитиниб vs гефитиниб+ пеметрексед+ карбоплатин vs пеметрексед+ карбоплатин) | 121 | 0,48 (0,29–0,78) | 0,36 (0,20–0,67) |
| ASIAN [11] | Рандомизированное исследование II фазы (гефитиниб vs гефитиниб+ пеметрексед) | 195 | 0,68 (0,48–0,96) | 0,77 (0,5–1,2) |
| INDIA [8] | Рандомизированное исследование III фазы (гефитиниб vs гефитиниб+ пеметрексед+ карбоплатин) | 350 | 0,5 (0,39–0,65) | 0,45 (0,31–0,66) |

Сравнение эффективности ИТК EGFR первого и второго поколений

Исследование LUX-LUNG 7 представляет собой рандомизированное открытое исследование IIb фазы, изучающее терапию афатинибом (40 мг в сутки) против гефитиниба (250 мг в сутки) в качестве терапии первой линии у пациентов с мутациями EGFR (del19/L858R) при распространенной аденокарциноме легкого. В исследование было включено 319 пациентов, рандомизация проводилась 1:1 [9]. Первичными конечными точками были ВБП, оцененная независимой центральной командой, время до прекращения терапии (TTF), ОВ. Афатиниб улучшил ВБП у пациентов с НМРЛ с мутацией EGFR по сравнению с гефитинибом (ОР = 0,73 [95% ДИ: 0,57–0,95], $p = 0,0165$). TTF в группе афатиниба составило 13,7 месяца против 11,5 месяцев в группе гефитиниба (ОР = 0,73, 95% ДИ 0,58–0,92). ЧОО (по данным независимого пересмотра) в общей популяции была выше при применении афатиниба (70%) по сравнению с гефитинибом (56%, $p = 0,0083$). При этом медиана продолжительности эффекта в группе афатиниба составила 10,1 месяца (95% ДИ: 7,8–11,1) по сравнению с 8,4 месяца (95% ДИ: 7,4–10,9) в группе гефитиниба.

Другой работой, сравнивающей результаты лечения ИТК второго и первого поколений, является исследование 3 фазы ARCHER 1050 [13]. В этом исследовании приняли участие 452 больных с впервые выявленным НМРЛ IIIB-IV стадии, рандомизация проводилась 1:1 в группы дакомитиниба и гефитиниба. При стратификации учитывалась раса пациента и вариант мутации EGFR (делеции в экзоне 19 против L858R). Основным критерием эффективности был показатель ВБП. Риск прогрессирования заболевания был на 41% ниже в группе больных, получавших дакомитиниб. Показатель ВБП составил 14,7 месяца в группе дакомитиниба и 9,2 месяца в группе гефитиниба. Показатель ЧОО составил 75% в группе дакомитиниба (95% ДИ 69–80) и 72% в группе гефитиниба (95% ДИ 65–77; $p = 0,39$). На основании полученных результатов исследователи сделали вывод об эффективности терапии дакомитинибом. Важной особенностью этого исследования, накладывающей существенные ограничения на однозначную интерпретацию полученных результатов, было исключение из работы пациентов с метастатическим поражением головного мозга.

Исследования эффективности комбинации ИТК EGFR первого поколения и антиангиогенных препаратов и монотерапии ИТК EGFR первого поколения

В нескольких исследованиях была предпринята попытка повышения эффективности монотерапии ИТК EGFR первого поколения за счет дополнения терапии антиангиогенными препаратами.

Исследование JO25567 представляет собой открытое, рандомизированное, многоцентровое исследование 2 фазы

со 154 участниками [12]. Рандомизация в этой работе производилась в группу комбинации эрлотиниба и бевацизумаба и группу монотерапии эрлотинибом. Первичной конечной точкой стала ВБП, оцененная независимыми наблюдателями. Установлено, что медиана ВБП составила 16,0 месяцев (95% ДИ 13,9–18,1) при терапии эрлотиниб + бевацизумаб

и 9,7 месяцев (5,7–11,1) при приеме только эрлотиниба (ОР 0,54, 95% ДИ 0,36–0,79; $p = 0,0015$).

Логическим продолжением предыдущего исследования стала работа 3 фазы NEJ026, в которой сравнивались аналогичные варианты терапии [11]. Рандомизация проводилась в соотношении 1:1. Пациенты стратифицировались по полу, курительному статусу, клинической стадии и подтипу мутации EGFR. Медиана ВБП для пациентов в группе эрлотиниб + бевацизумаб составляла 16,9 месяцев (95% ДИ 14,2–21,0) по сравнению с 13,3 месяцами (11,1–15,0) для пациентов в группе эрлотиниба (ОР 0,605, 95% ДИ 0,417–0,877; $p = 0,016$). Медиана ОВ составила 50,7 месяцев (95% ДИ, 37,3 месяца до недостигнутого) в группе эрлотиниб + бевацизумаб и 46,2 месяца (95% ДИ, 38,2 месяца до недостигнутого) в группе эрлотиниба (ОР 1,00; 95% ДИ, от 0,68 до 1,48).

Учитывая полученный положительный эффект при использовании ИТК и ингибиторов VEGF было решено провести рандомизированное исследование RELAY, в котором сравнивали эффективность и токсичность эрлотиниба и комбинации эрлотиниба и рамуцирумаба [7]. В исследование было включено 449 больных с EGFR ассоциированным НМРЛ, которые ранее не получали противоопухолевой

системной терапии. На этапе первичного анализа было выявлено увеличение ВБП в группе комбинации (19,4 месяца [95% ДИ 15,4–21,6]) относительно группы эрлотиниба (12,4 мес. (ОР 0,59 (95% ДИ 0,46–0,76; $p < 0,0001$)). Данные по общей продолжительности жизни на момент проведения мета-анализа не представлены.

Наконец, недавней попыткой улучшения результатов применения монотерапии ИТК стало исследование ACTIVE [16]. В рамках этого исследования 3 фазы больные рандомизировались в группу гефитиниба и низкомолекулярного ингибитора VEGFR2 апатиниба, а также группу гефитиниб + плацебо. К 15,8 месяцам наблюдения удалось продемонстрировать существенное преимущество комбинированного режима в отношении ВБП — 13,7 против 10,2 месяцев (ОР = 0,71, 95% ДИ 0,54–0,95; $p = 0,0189$) по оценке независимых наблюдателей, что и было первичной целью работы. В исследовании наблюдалась сходная эффективность терапии — 77,1% в комбинированном режиме и 73,7% в группе монотерапии ($p = 0,5572$). Важнейшим наблюдением в работе стал существенно более низкий риск прогрессирования в группе больных с наличием мутаций TP53. Данные ОВ на момент представления данных не были получены.

Сравнение эффективности комбинации ИТК EGFR первого поколения и цитостатических препаратов и монотерапии ИТК EGFR первого поколения

Другим направлением улучшения результатов лечения больных с EGFR ассоциированным НМРЛ стали попытки комбинирования ИТК и цитостатических препаратов. В 2019 году были опубликованы результаты многоцентрового рандомизированного исследования 2 фазы, проведенного среди пациентов из Восточной Азии с распространенным неплоскоклеточным НМРЛ и мутациями EGFR — ASIAN [14]. Пациенты были рандомизированы (2:1) для терапии гефитиниб + пеметрексед (250 мг/день перорально + 500 мг/м² внутривенно 3 раза в неделю) или гефитинибом. В исследование был включен 191 пациент. Медиана ОВ составила 43,4 месяца в группе комбинированной терапии по сравнению с 36,8 месяцев в группе гефитиниба (ОР 0,77 (95% ДИ 0,5–1,2); $p = 0,105$). Медиана ВБП была значительно больше также в руке комбинированной терапии (16,2 месяца) по сравнению с монотерапией (11,1 мес. (ОР 0,67 (95% ДИ 0,5–0,9); $p = 0,009$).

Еще в одном исследовании 2 фазы, проведенном на азиатской популяции пациентов, было запланировано три варианта терапии: пеметрексед + карбоплатин + гефитиниб, пеметрексед + карбоплатин и монотерапия гефитинибом [2]. В работу включались пациенты с аденокарциномой легкого, имевшие мутации EGFR — всего 121 пациент, рандомизация производилась в соотношении 1:1:1. Стратификация больных производилась на основании варианта мутации EGFR. ВБП у пациентов в группе комбинированной терапии (17,5 месяцев, 95% ДИ, 15,3–19,7) была больше, чем у пациентов в группе химиотерапии (5,7 месяцев, 95% ДИ, 5,2–6,3) или

гефитиниба (11,9 месяцев, 95% ДИ, 9,1–14,6). ЧОО в группе комбинированной терапии, группе химиотерапии и группе гефитиниба составила 82,5%, 32,5% и 65,9%, соответственно. Комбинированная стратегия привела к более длительной ОВ, чем химиотерапия (ОР = 0,46, $p = 0,016$) или только гефитиниб (ОР 0,36, $p = 0,001$). Результаты этого исследования свидетельствуют о том, что лечение пеметрексед + карбоплатин в сочетании с гефитинибом может обеспечить большую продолжительность жизни для пациентов с EGFR ассоциированной аденокарциномой легкого.

Одной из самых хорошо спланированных работ, направленной на сравнение гефитиниба в монотерапии и комбинации гефитиниба + ХТ при НМРЛ с мутацией EGFR, является исследование NEJ009 [4]. В исследование было включено 345 пациентов с впервые диагностированным метастатическим НМРЛ с мутациями EGFR, рандомизация проводилась 1:1. ВБП, время до прогрессирования на второй линии терапии (ВБП2) и ОВ были последовательно проанализированы как первичные конечные точки. ЧОО и ВБП, была выше в группе комбинированной терапии (ЧОО, 84% против 67% ($p < 0,001$); ВБП, 20,9 против 11,9 месяцев; ОР смерти 0,490 ($p < 0,001$)). Важно отметить, что время до прогрессирования на фоне второй линии терапии существенно не отличалось между группами (20,9 против 18,0 месяцев; $p = 0,092$). Медиана ОВ в группе комбинированной терапии также была значительно выше в группе комбинации, чем при монотерапии гефитинибом (50,9 против 38,8 месяцев; ОР смерти 0,722; $p = 0,021$). NEJ009 было первым исследо-

Обзоры и аналитика

ванием фазы III, в котором оценивалась эффективность комбинации EGFR-TKI и химиотерапии дублетом платины у нелеченых пациентов с распространенным EGFR ассоциированным НМРЛ.

Наконец, последней из включенных в мета-анализ работ, стало исследование 3 фазы, в котором сравнивали гефитиниб с комбинацией гефитиниб + химиотерапия (карбоплатин + пеметрексед) у пациентов с распространенным НМРЛ и мутацией EGFR [8]. Исследование включило 350 участников, было проведено в Индии. Рандомизация проводилась в соотношении 1:1. У 21% из включенных

пациентов ECOG статус соответствовал 2, а 18% имели метастатическое поражение головного мозга. ЧОО составила 75% и 63% в группе гефитиниб + ХТ по сравнению с гефитинибом ($p=0,01$). ВБП также была выше в группе комбинированной терапии и составила 16 месяцев (95% ДИ 13,5–18,5 месяцев) против 8 месяцев (95% ДИ 7,0–9,0 мес.) для монотерапии. Расчетная медиана ОВ была значительно выше для комбинированной терапии, по сравнению с монотерапией (не достигнуто против 17 месяцев [95% ДИ, 13,5–20,5 месяцев]; коэффициент риска смерти 0,45 [95% ДИ от 0,31 до 0,65]; $p < 0,001$).

Результаты мета-анализа ИТК EGFR первого и второго поколений: общая выживаемость

Тест на однородность результатов исследований, включенных в мета-анализ, в отношении ОВ, показал отсутствие значимых различий — $p=0,44$ ($I^2=0\%$). При

этом выявлены достоверные различия в ОВ в пользу ИТК 2 поколения (ОР 0,80, 95% ДИ 0,67–0,95; $p=0,01$; 2 исследования, рис. 2).

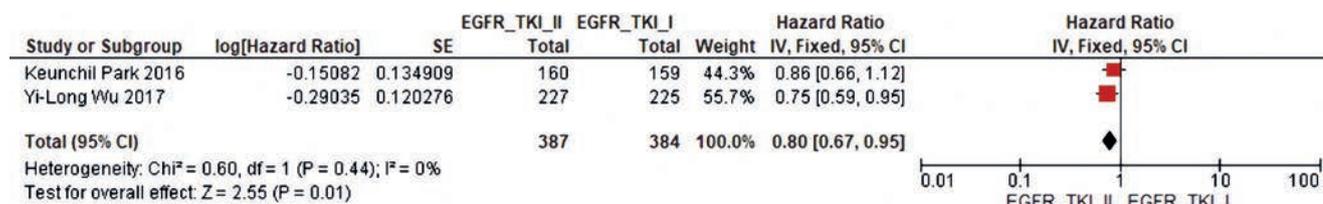
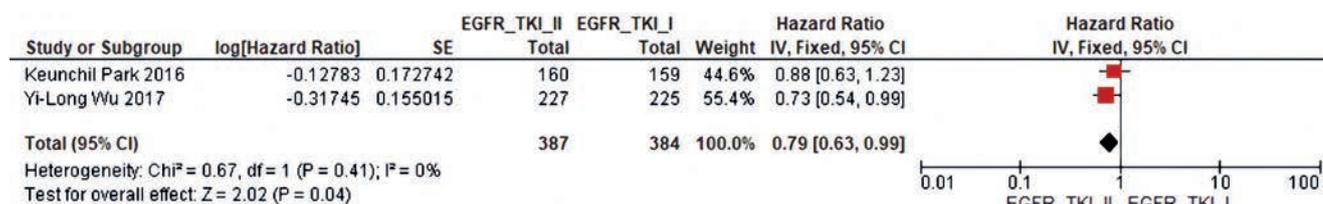


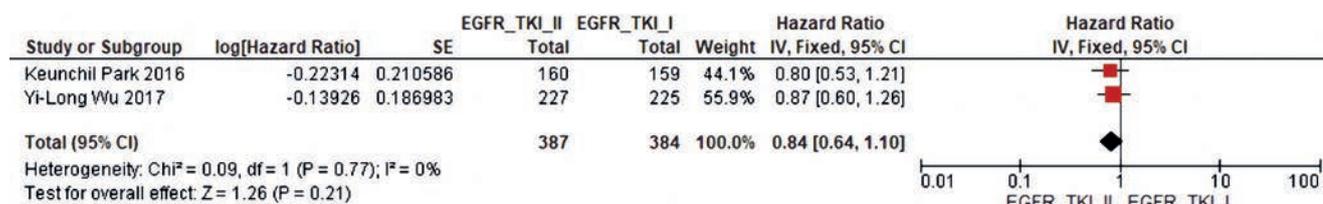
Рисунок 2. Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение ОВ пациентов с тEGFR НМРЛ в зависимости поколения ИТК (2 исследования).

Важно отметить, что достоверное преимущество в ОВ имело место у женщин (отсутствие значимых различий однородности — $p=0,41$ ($I^2=0\%$); ОР 0,79, 95% ДИ 0,63–0,99; $p=0,04$; 2 исследования, рис. 3 а), однако отсутствовало

у мужчин (отсутствие значимых различий однородности — $p=0,77$ ($I^2=0\%$); ОР 0,84, 95% ДИ 0,64–1,10; $p=0,21$; 2 исследования, рис. 3 б).



а

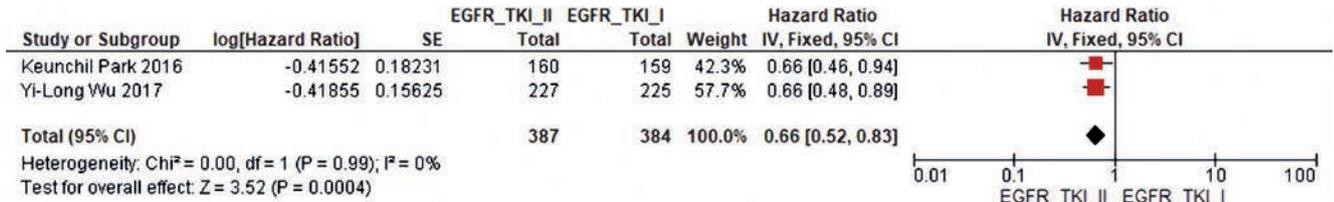


б

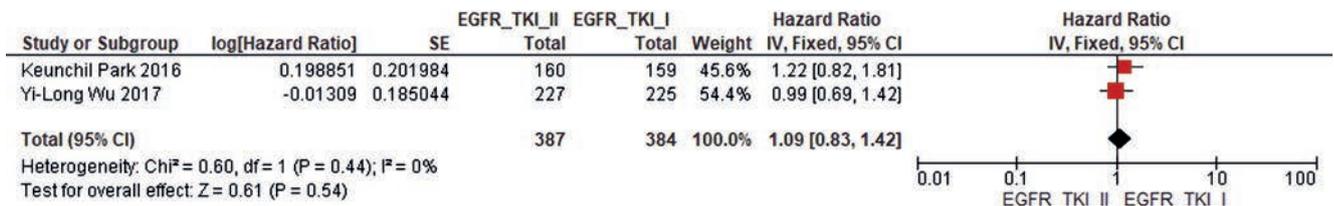
Рисунок 3. Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение ОВ пациентов с тEGFR НМРЛ на фоне терапии различными поколениями ИТК (2 исследования) в зависимости от пола: для женщин (а) и мужчин (б).

Различное влияние на увеличение ОВ также наблюдалось для разных возрастных групп. Так, достоверное преимущество в ОВ имело место у пациентов моложе 65 лет (отсутствие значимых различий однородности — $p = 0,99$ ($I^2=0\%$); ОР 0,66, 95% ДИ 0,52–0,83; $p = 0,0004$;

2 исследования, рис. 4 а), в то время как отсутствовало для более возрастных пациентов (отсутствие значимых различий однородности — $p = 0,54$ ($I^2=0\%$); ОР 1,09, 95% ДИ 0,83–1,42; $p = 0,54$; 2 исследования, рис. 4 б).



а



б

Рисунок 4. Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение ОВ пациентов с тEGFR НМРЛ на фоне терапии различными поколениями ИТК (2 исследования) в зависимости от возраста: <65 лет (а) и >65 лет (б).

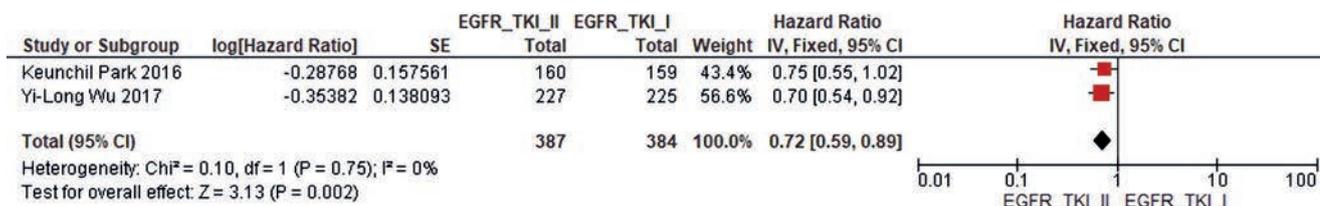
Отмечена тенденция в увеличении ОВ при применении ИТК (2 исследования) независимо от расы и статуса курения (Приложение 1, рис. 1).

Различное влияние на увеличение общей выживаемости относительно ИТК I поколения также наблюдалось для групп с различными видами наиболее частых молекулярных нарушений EGFR. Так, достоверное преимущество в общей выживаемости имело место у пациентов с мутациями в экзоне 21 (отсутствие значимых различий однородности — $p = 0,23$ ($I^2=27\%$); ОР 0,76, 95% ДИ 0,59–0,99; $p = 0,04$; 2 исследования, Приложение 1, рис. 2 а), в то время как отсутствовало для пациентов с делециями в экзоне 19

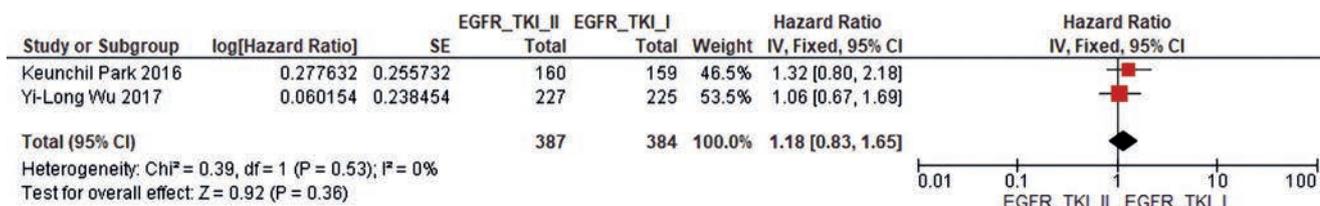
(отсутствие значимых различий однородности — $p = 0,93$ ($I^2=0\%$); ОР 0,84, 95% ДИ 0,66–1,04; $p = 0,14$; 2 исследования, Приложение 1, рис. 2 б).

Различное влияние на увеличение ОВ также наблюдалось в зависимости от функционального состояния на момент начала терапии. Достоверное преимущество в общей выживаемости выявлено у больных с ECOG 1 (отсутствие значимых различий однородности — $p = 0,75$ ($I^2=0\%$); ОР 0,72, 95% ДИ 0,59–0,89; $p = 0,002$; 2 исследования, рис. 5 а), и отсутствовало для пациентов с ECOG 0 (отсутствие значимых различий однородности — $p = 0,53$ ($I^2=0\%$); ОР 1,18, 95% ДИ 0,83–1,65; $p = 0,36$; 2 исследования, рис. 5 б).

Обзоры и аналитика



а



б

Рисунок 5. Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение ОБ пациентов с тEGFR НМРЛ на фоне терапии различными поколениями ИТК (2 исследования) в зависимости от состояния на момент начала терапии: ECOG 1 (а) и ECOG 0 (б).

ИТК EGFR в монорежиме vs. Комбинация ИТК и химиотерапия: общая выживаемость

Тест на однородность результатов исследований, включенных в метаанализ в отношении ОБ, показал наличие значимых различий — $p = 0,05$ ($I^2 = 63\%$). При этом

выявлено достоверное увеличение общей выживаемости при дополнении ИТК цитостатическими препаратами (ОР 0,57, 95% ДИ 0,41–0,79; $p = 0,0008$; 4 исследования, рис. 6).

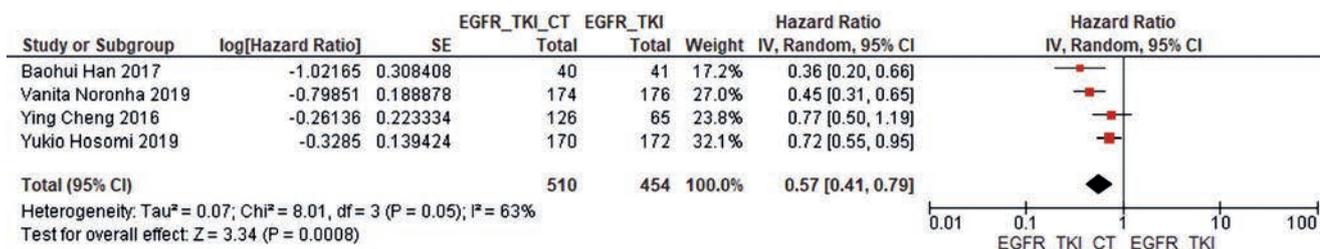


Рисунок 6. Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение ОБ между группами пациентов с тEGFR НМРЛ, получавших монотерапию ИТК и комбинацию ИТК и цитостатической терапии (4 исследования).

Подгрупповые анализы не проводились, в связи с тем, что только в одном исследовании они были представлены.

ИТК EGFR в монорежиме vs. комбинация ИТК и антиангиогенной терапии: общая выживаемость

Значимые различия в однородности исследований отсутствуют — $p = 0,72$, ($I^2 = 0\%$). Достоверное снижение риска

смерти на фоне комбинации с химиотерапией отсутствует (ОР 0,89, 95% ДИ 0,70–1,13; $p = 0,33$; 3 исследования, рис. 7).

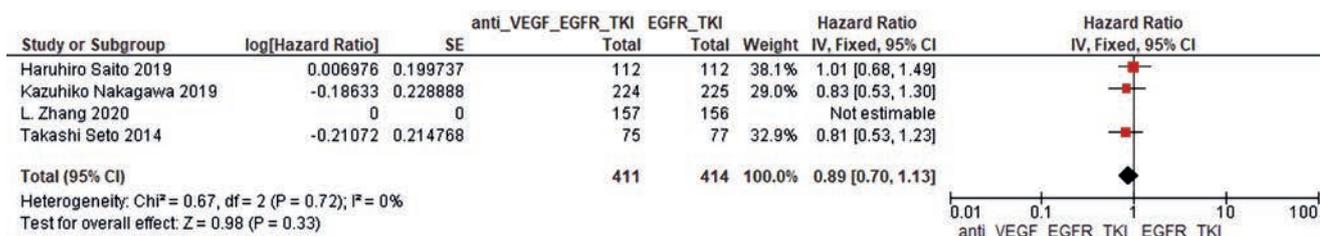


Рисунок 7. Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение ОБ между группами пациентов с тEGFR НМРЛ, получавших монотерапию ИТК и комбинацию ИТК и антиангиогенных препаратов (3 исследования).

Достоверных различий во влиянии на ОВ при дополнении ИТК антиангиогенными препаратами не было выявлено ни для женщин (значимые различия в однородности исследований отсутствуют — $p=0,50$, $I^2=0\%$); ОР 0,86, 95% ДИ 0,60–1,23; $p=0,40$; 2 исследования, Приложение 1, рис. 3 а), ни для мужчин (тенденция к различиям в однородности результатов исследований — $p=0,07$, $I^2=70\%$); ОР 0,98, 95% ДИ 0,40–2,42; $p=0,96$; 2 исследования, Приложение 1, рис. 3 б).

Значимых различий в ОВ на фоне ИТК и ИТК + антиангиогенного препарата не выявлено ни для делеций в экзоне 19 (значимые различия в однородности исследований отсутствуют — $p=0,21$, $I^2=36\%$); ОР 1,04, 95% ДИ 0,69–1,57; $p=0,86$; 2 исследования, Приложение 1, рис. 4 а), ни для

замен в экзоне 21 (значимые различия в однородности исследований отсутствуют — $p=0,90$, $I^2=0\%$); ОР 0,81, 95% ДИ 0,54–1,20; $p=0,29$; 2 исследования, Приложение 1, рис. 4 б).

Отсутствие снижения относительного риска смерти на фоне ИТК + антиангиогенного препарата относительно монотерапии ИТК не наблюдалось ни для больных с ECOG-0 на момент начала терапии (значимые различия в однородности исследований отсутствуют — $p=0,53$, $I^2=0\%$); ОР 0,90, 95% ДИ 0,60–1,37; $p=0,64$; 4 исследования, Приложение 1, рис. 5 а), ни при ECOG 1 (значимые различия в однородности исследований отсутствуют — $p=0,93$, $I^2=0\%$); ОР 0,89, 95% ДИ 0,60–1,31; $p=0,55$; 4 исследования, Приложение 1, рис. 5 б).

Мета-анализ времени без прогрессирования опухоли ИТК EGFR первого против второго поколений

В рамках сравнения первого и второго поколений ИТК у больных EGFR ассоциированным НМРЛ было также оценено время до прогрессирования опухоли.

Тест на однородность результатов исследований, включенных в мета-анализ в отношении ВБП, показал отсутствие

значимых различий — $p=0,19$ ($I^2=41\%$). При анализе всех включенных пациентов выявлены достоверные различия во времени без прогрессирования в пользу ИТК 2 поколения (ОР 0,65, 95% ДИ 0,55–0,77; $p=0,00001$; 2 исследования, рис. 8).

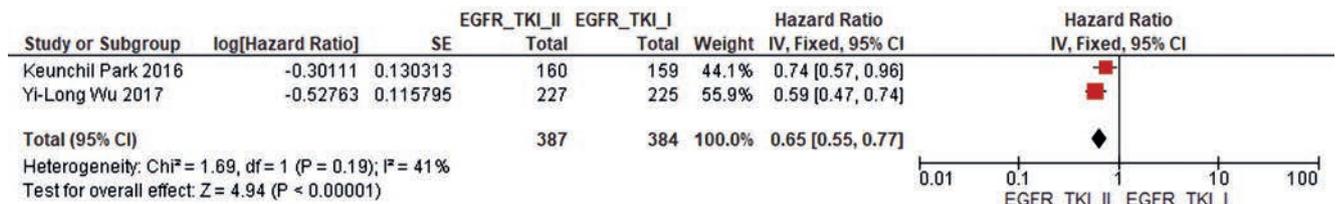


Рисунок 8. Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение ВБП пациентов с mEGFR НМРЛ в зависимости поколения ИТК (2 исследования).

Равно, как и в отношении общей выживаемости достоверное преимущество выявлялось у женщин (отсутствие значимых различий однородности — $p=0,25$ ($I^2=25\%$); ОР 0,56, 95% ДИ 0,45–0,70; $p=0,00001$; 2 исследования, Приложение 1, рис. 6 а), однако у мужчин достоверных различий выявить не удалось (отсутствие значимых различий однородности — $p=0,46$ ($I^2=0\%$); ОР 0,78, 95% ДИ 0,60–1,02; $p=0,07$; 2 исследования, Приложение 1, рис. 6 б).

Достоверно большей ВБП обладали ИТК второго поколения вне зависимости от возраста пациентов. ИТК второго поколения имели большую ВБП, как в более молодой возрастной группе — <65 лет (отсутствие значимых различий однородности — $p=0,21$ ($I^2=35\%$); ОР 0,57, 95% ДИ 0,46–0,71; $p=0,00001$; 2 исследования, Приложение 1, рис. 7 а), так и в старшей — >65 лет (отсутствие значимых различий однородности — $p=0,43$ ($I^2=0\%$); ОР 0,77, 95% ДИ 0,59–0,99; $p=0,04$; 2 исследования, Приложение 1, рис. 7 б).

Представляется важным, что в отличие от влияния на ОВ, большая ВБП наблюдалась в обеих подгруппах наиболее частых молекулярных нарушений EGFR при применении ИТК 2 поколения: в подгруппе делеций в экзоне 19

(отсутствие значимых различий однородности — $p=0,16$ ($I^2=51\%$); ОР 0,64, 95% ДИ 0,51–0,80; $p=0,0001$; 2 исследования, Приложение 1, рис. 8 а) и точечных замен в экзоне 21 (отсутствие значимых различий однородности — $p=0,66$ ($I^2=0\%$); ОР 0,66, 95% ДИ 0,51–0,86; $p=0,002$; 2 исследования, Приложение 1, рис. 8 б).

Было исследовано влияние первого и второго поколения ИТК на ВБП в зависимости от состояния на момент начала лечения. Существенное преимущество со статистической значимостью было выявлено для пациентов в ослабленном состоянии (ECOG 1): в исследованиях отсутствовали значимые различия однородности — $p=0,25$ ($I^2=26\%$); ОР 0,62, 95% ДИ 0,51–0,76; $p=0,00001$; 2 исследования, Приложение 1, рис. 9 а), в то время как для больных с ECOG 0 достоверных различий в ВБП между первым и вторым поколениями ингибиторов выявлено не было (отсутствие значимых различий однородности — $p=0,35$ ($I^2=0\%$); ОР 0,74, 95% ДИ 0,54–1,02; $p=0,07$; 2 исследования, Приложение 1, рис. 9 б).

Преимущество в ВБП наблюдалось независимо от статуса курения — как у курильщиков (отсутствие значимых различий однородности — $p=0,25$ ($I^2=25\%$); ОР 0,64, 95%

Обзоры и аналитика

ДИ 0,46–0,87; $p=0,005$; 2 исследования, Приложение 1, рис. 10 а), так и у некурящих пациентов (наличие значимых различий однородности — $p=0,04$ ($I^2=77\%$); ОР 0,63,

95% ДИ 0,41–0,99; $p=0,04$; 2 исследования, Приложение 1, рис. 10 б).

ИТК EGFR в монорежиме vs. комбинация ИТК и химиотерапия: время без прогрессирования опухоли

Исследование ВБП позволило установить значимые различия в ВБП в пользу комбинированного режима введения ИТК + цитостатическая терапия. При анализе дан-

ных 4 исследований (значимые различия в однородности исследований отсутствуют — $p=0,37$, ($I^2=4\%$); ОР 0,53, 95% ДИ 0,46–0,62; $p=0,0001$; 4 исследования, рис. 9).

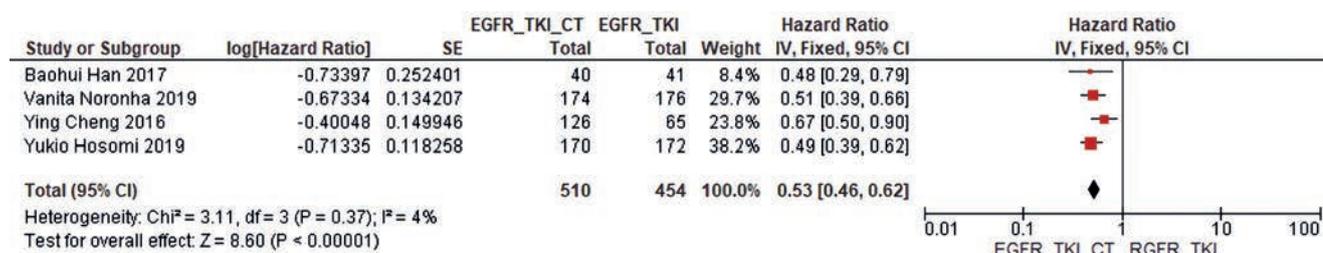


Рисунок 9. Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение ВБП между группами пациентов с mEGFR НМРЛ, получавших монотерапию ИТК и комбинацию ИТК и цитостатической терапии (4 исследования).

Преимущество в ВБП при комбинировании таргетной и цитостатической терапии сохранялось и для мужчин (выявлены значимые различия в однородности исследований — $p=0,05$, ($I^2=62\%$), выявлено достоверное снижение риска прогрессирования на фоне комбинации с химиотерапией (ОР 0,59, 95% ДИ 0,4–0,88; $p=0,009$; 4 исследования, Приложение 1, рис. 11 а), так и для женщин (значимые различия в однородности исследований отсутствуют — $p=0,76$, ($I^2=0\%$); ОР 0,51, 95% ДИ 0,42–0,62; $p<0,0001$; 4 исследования, Приложение 1, рис. 11 б)

Преимущество в ВБП при комбинировании таргетной и цитостатической терапии также сохранялось независимо от возрастной группы для пациентов младше 65 лет (выявлены значимые различия в однородности исследований — $p=0,03$, ($I^2=70\%$), выявлено достоверное снижение риска прогрессирования на фоне комбинации с химиотерапией (ОР 0,5, 95% ДИ 0,31–0,8; $p=0,004$; 3 исследования, Приложение 1, рис. 12 а) и старше 65 лет (значимые различия в однородности исследований отсутствуют — $p=0,97$, ($I^2=0\%$); ОР 0,58, 95% ДИ 0,45–0,75; $p<0,0001$; 4 исследования, Приложение 1, рис. 12 б).

Фактически равное преимущество от комбинированного режима в отношении ВБП наблюдалось и в подгруппах наиболее частых молекулярных нарушений: делеции в экзоне 19 (значимые различия в однородности исследований отсутствуют — $p=0,59$, ($I^2=0\%$); ОР 0,52, 95% ДИ 0,43–0,63; $p<0,0001$; 4 исследования, Приложение 1, рис. 12 а) и лиц

старше 65 лет (значимые различия в однородности исследований отсутствуют — $p=0,97$, ($I^2=0\%$); ОР 0,58, 95% ДИ 0,45–0,75; $p<0,0001$; 4 исследования, Приложение 1, рис. 13 б)

Равное снижение риска прогрессирования на фоне ИТК +ХТ наблюдалось и для группы с различным ECOG статусом на момент начала терапии: ECOG 0 (значимые различия в однородности исследований отсутствуют — $p=0,58$, ($I^2=0\%$)) достоверное снижение риска прогрессирования на фоне комбинации с химиотерапией (ОР 0,51, 95% ДИ 0,39–0,67; $p<0,00001$; 3 исследования, Приложение 1, рис. 14 а) и ECOG 1 (значимые различия в однородности исследований отсутствуют — $p=0,27$, ($I^2=24\%$); ОР 0,55, 95% ДИ 0,43–0,70; $p<0,00001$; 4 исследования, Приложение 1, рис. 14 б).

Равное снижение риска прогрессирования на фоне ИТК +ХТ наблюдалось для групп с наличием метастатического поражения головного мозга на момент начала терапии (значимые различия в однородности исследований отсутствуют — $p=0,21$, ($I^2=35\%$)) достоверное снижение риска прогрессирования на фоне комбинации с химиотерапией (ОР 0,39, 95% ДИ 0,37–0,58; $p<0,00001$; 2 исследования, Приложение 1, рис. 15 а) и не имевших опухолевых очагов в головном мозге (значимые различия в однородности исследований отсутствуют — $p=0,84$, ($I^2=24\%$); ОР 0,50, 95% ДИ 0,41–0,61; $p<0,00001$; 2 исследования, Приложение 1, рис. 15 б).

ИТК EGFR в монорежиме vs. Комбинация ИТК и антиангиогенной терапии: время без прогрессирования опухоли

Увеличение ВБП в группе комбинации наблюдалось во всех исследованиях. Так, (значимые различия в однородности исследований отсутствуют — $p=0,61$, ($I^2=0\%$)) выявлено достоверное снижение риска прогрессирования на

фоне комбинации с антиангиогенным препаратом (ОР 0,64, 95% ДИ 0,55–0,75; $p<0,00001$; 4 исследования, рис. 10).

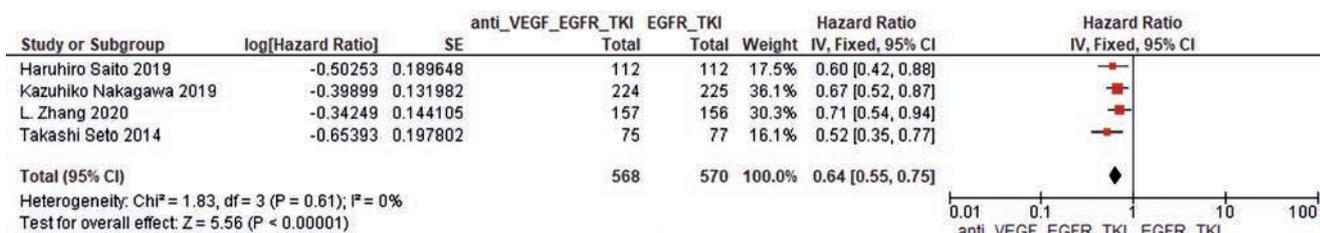


Рисунок 10. Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение ВБП между группами пациентов с mEGFR НМРЛ, получавших монотерапию ИТК и комбинацию ИТК и антиангиогенного препарата (4 исследования).

Подобный эффект комбинации сохранялся и при выделении подгруппы мужчин (отмечены различия в однородности исследований — $p = 0,06$, $I^2 = 59\%$); ОР 0,60, 95% ДИ 0,41–0,90; $p = 0,01$; 4 исследования, Приложение 1, рис. 16 а) и женщин (значимые различия в однородности исследований отсутствуют — $p = 0,37$, $I^2 = 5\%$); ОР 0,67, 95% ДИ 0,55–0,81; $p < 0,0001$; 4 исследования, Приложение 1, рис. 16 б).

При сравнении влияния на ВБП комбинации антиангиогенного препарата и ТКИ относительно монотерапии ИТК достоверные различия были выявлены для подгруппы пациентов моложе 65 лет (значимые различия в однородности исследований отсутствуют — $p = 0,35$, $I^2 = 0\%$); ОР 0,59, 95% ДИ 0,46–0,76; $p < 0,0001$; 2 исследования, Приложение 1, рис. 17 а). В тоже время достоверных различий для больных старше 65 лет выявлено не было (значимые различия в однородности исследований отсутствуют — $p = 0,67$, $I^2 = 0\%$); ОР 0,80, 95% ДИ 0,59–1,08; $p = 0,14$; 2 исследования, Приложение 1, рис. 17 б).

При сравнении ВБП в группах, достоверное увеличение ВБП при применении комбинированного режима было выявлено в обеих группах наиболее частых мутаций EGFR: делеций экзона 19 (значимые различия в однородности исследований отсутствуют — $p = 0,46$, $I^2 = 0\%$) (ОР 0,62,

95% ДИ 0,50–0,76; $p < 0,00001$; 4 исследования, Приложение 1, рис. 18 а) и L858R (значимые различия в однородности исследований отсутствуют — $p = 0,91$, $I^2 = 0\%$) (ОР 0,65, 95% ДИ 0,52–0,80; $p < 0,0001$; 4 исследования, Приложение 1, рис. 18 б).

Также, сходное по степени увеличение ВБП наблюдалось при комбинировании ИТК и антиангиогенного препарата в группе с ECOG 0 (значимые различия в однородности исследований отсутствуют — $p = 0,74$, $I^2 = 0\%$); ОР 0,62, 95% ДИ 0,50–0,78; $p < 0,00001$; 4 исследования, Приложение 1, рис. 19 а) и ECOG 1 (значимые различия в однородности исследований отсутствуют — $p = 0,99$, $I^2 = 0\%$); ОР 0,66, 95% ДИ 0,53–0,80; $p < 0,0001$; 4 исследования, Приложение 1, рис. 19 б).

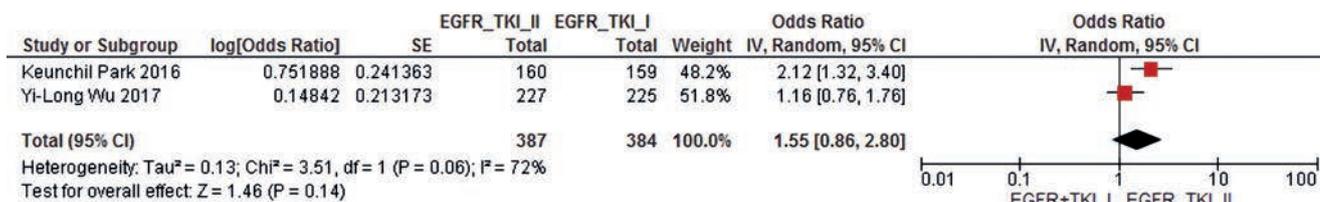
При этом преимущество в увеличение ВБП при комбинировании ИТК и антиангиогенного препарата наблюдалось лишь в группе без метастатического поражения головного мозга до начала терапии (значимые различия в однородности исследований отсутствуют — $p = 0,62$, $I^2 = 0\%$); ОР 0,62, 95% ДИ 0,47–0,82; $p = 0,0007$; 4 исследования, Приложение 1, рис. 20 а), но не с его поражением (значимые различия в однородности исследований отсутствуют — $p = 0,74$, $I^2 = 0\%$); ОР 0,84, 95% ДИ 0,53–1,32; $p = 0,44$; 4 исследования, Приложение 1, рис. 20 б).

Частота объективных ответов

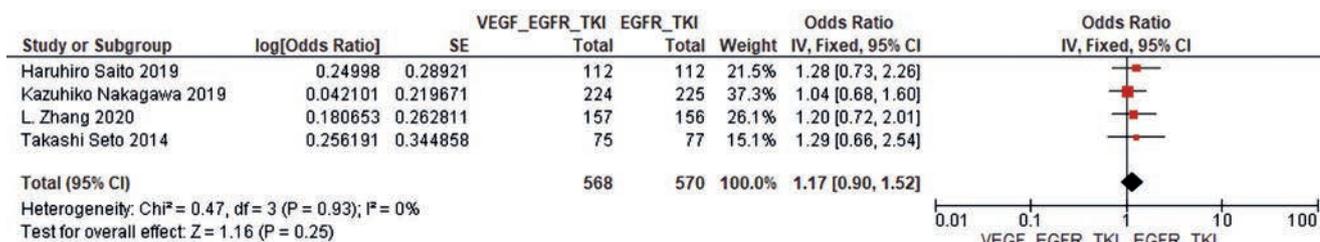
Также нами было проведено сравнение частоты объективных ответов на фоне различных вариантов терапии. Так, при сравнении ЧОО между ИТК первого и второго поколений достоверных различий выявлено не было (выявлены различия в однородности результатов исследований — $p = 0,06$, $I^2 = 72\%$) (ОШ 1,55, 95% ДИ 0,86–2,80; $p = 0,14$; 2 исследования, рис. 11 а), хотя шанс достижения ЧОО был в 1,5 раза выше при применении ИТК 2 поколения.

Добавление антиангиогенного препарата к ИТК не влияло на шансы достижения ОЭ (значимые различия в однородности исследований отсутствуют — $p = 0,93$, $I^2 = 0\%$); ОШ 1,17, 95% ДИ 0,9–1,52; $p = 0,25$; 4 исследования, рис. 11 в). При этом довольно ожидаемо сочетание ИТК с химиотерапией позволяло достоверно увеличить шанс достижения объективного эффекта (значимые различия в однородности исследований отсутствуют — $p = 0,53$, $I^2 = 0\%$); ОШ 2,02, 95% ДИ 1,50–2,71; $p < 0,00001$; 4 исследования, рис. 11 б).

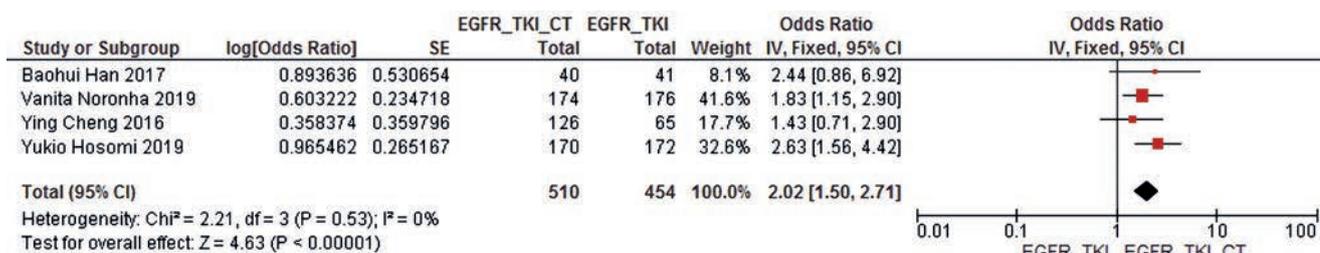
Обзоры и аналитика



а



б



с

Рисунок 11. Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение ЧОО: ИТК первого поколения против ИТК второго поколения (а); ИТК против ИТК +ХТ (б); ИТК против ИТК +антиангиогенная терапия (с).

Обсуждение полученных результатов

Выбор между цитостатическим платиновым дуплетом и таргетной терапией в качестве первой линии лечения больных EGFR-ассоциированным НМРЛ в пользу последней можно считать решенным в связи с доказанным ранее увеличением общей выживаемости больных при применении направленного подхода. В рамках этого мета-анализа мы изучили вопрос оптимального выбора терапии между опциями с включением таргетных ингибиторов. Проведенное нами исследование позволяет говорить о возможности увеличения общей продолжительности жизни пациентов с EGFR ассоциированным НМРЛ при использовании ИТК второго поколения и комбинации ИТК первого поколения и цитостатического режима относительно уже ставшей стандартной таргетной терапии препаратами первого поколения. К сожалению, в отсутствие проспективных рандомизированных исследований ответ на вопрос, как соотносится снижение риска смерти на фоне ИТК второго поколения и комбинации ИТК и ХТ, может быть получен лишь по результатам сетевого мета-анализа.

Нами было рассмотрено влияние различных терапевтических подходов при неоперабельном EGFR ассоциированном НМРЛ, в частности, монотерапии ИТК первого поколения, монотерапии ИТК второго поколения, комбинации ИТК и антиангиогенной терапии, комбинации ИТК и цитостатической терапии на непосредственные и отдаленные результаты лечения.

На основании двух исследований был рассмотрен вопрос влияния ИТК EGFR 2 поколения на общую выживаемость относительно терапии ИТК 1 поколения. На фоне терапии более поздним поколением было выявлено увеличение ОВ (ОР 0,80, 95% ДИ 0,67–0,95; $p=0,01$). При анализе различных подгрупп, учтенных в дизайне исследования, достоверное снижение риска смерти на фоне ингибитора второго поколения наблюдалось для женщин (ОР 0,79, 95% ДИ 0,63–0,99; $p=0,04$), более молодых пациентов (ОР 0,66, 95% ДИ 0,52–0,83; $p=0,0004$), ослабленных больных на момент начала терапии (ОР 0,72, 95% ДИ 0,59–0,89; $p=0,002$) и больных с мутациями в экзоне 21 (ОР 0,76, 95% ДИ 0,59–0,99; $p=0,04$).

При исследовании влияния на общую выживаемость по результатам четырех сравнений ИТК и ИТК и цитостатической терапии, несмотря на гетерогенность результатов ($p=0,05$, $I^2=63\%$), было выявлено достоверное снижение риска смерти при использовании комбинированного режима (ОР 0,57, 95% ДИ 0,41–0,79; $p=0,0008$).

Крайне важно, что при анализе 4 исследований, посвященных роли антиангиогенной терапии в комбинации с ИТК, достоверного увеличения ОВ достигнуто не было (ОР 0,89, 95% ДИ 0,70–1,13; $p=0,33$). Сравнительный анализ влияния комбинации на ОВ для различных подгрупп в рамках мета-анализа не проводился в связи с тем, что эти данные не были представлены в оригинальных публикациях.

В связи с риском для жизни пациента, а также практически достоверным ухудшением качества жизни, которые возникают при каждом следующем прогрессировании заболевания, далеко не последнее значение имеет длительность эффекта на фоне каждой из линий лечения. Так, в мета-анализе нам удалось выявить достоверное увеличение времени до прогрессирования заболевания относительно первого поколения ИТК при использовании второго поколения (ОР 0,65, 95% ДИ 0,55–0,77; $p=0,00001$), при комбинировании ИТК первого поколения и цитостатических препаратов (ОР 0,53, 95% ДИ 0,46–0,62; $p=0,0001$), а также при комбинировании ИТК с антиангиогенными препаратами (ОР 0,64, 95% ДИ 0,55–0,75; $p<0,00001$). В то время как достоверное влияние на снижение риска прогрессирования на фоне терапии ИТК второго поколения и комбинации с цитостатическими препаратами было выявлено для всех изученных подгрупп, комбинация с антиангиогенными препаратами не позволяла существенно повлиять на время без прогрессирования в наиболее уязвимых группах пациентов: у больных старше 65 лет (ОР 0,80, 95% ДИ 0,59–1,08; $p=0,14$) и пациентов с метастатическим поражением головного мозга на момент начала терапии (ОР 0,84, 95% ДИ 0,53–1,32; $p=0,44$).

Таким образом, на настоящий момент есть уже несколько возможностей увеличить ОВ больных с EGFR-мутированным НМРЛ даже относительно монотерапии ИТК первого поколения (эрлотиниб, гефитиниб). Для отдельных категорий пациентов, например, для женщин (ОР 0,79,

95% ДИ 0,63–0,99; $p=0,04$), более молодых пациентов (ОР 0,66, 95% ДИ 0,52–0,83; $p=0,0004$), больных с мутациями в экзоне 21 (ОР 0,76, 95% ДИ 0,59–0,99; $p=0,04$), а также пациентов с ECOG 1 (ОР 0,72, 95% ДИ 0,59–0,89; $p=0,002$) подобное улучшение может быть достигнуто выбором в пользу ингибитора 2 поколения. Для некоторых других групп увеличение выживаемости требует более агрессивного лечения — комбинирование ИТК и цитостатической терапии. При этом на настоящий момент нет данных о возможности увеличения ОВ при комбинировании ИТК и антиангиогенных препаратов (ОР 0,89, 95% ДИ 0,70–1,13; $p=0,33$). Если говорить о шансе достижения ОЭ, что в определенных клинических ситуациях может являться целью первого этапа терапии, наилучшие результаты демонстрирует сочетание ИТК с химиотерапией и ИТК 2 поколения.

Недостатком работы можно считать отсутствие данных по сравнению частоты развития нежелательных явлений. На данном этапе это решение было связано с тем, что препараты даже одной группы могут демонстрировать различный спектр токсичности, в то время как дополнение терапии лекарственными средствами с другим механизмом действия достоверно повысит этот показатель. Проведенный анализ не позволяет сравнить, даже косвенно, ИТК 2 поколения и комбинаций, а также ИТК 2 поколения с ИТК 3 поколения в первой линии. Именно последние не позволяют полноценно сравнить различные опции первой линии терапии больных с EGFR ассоциированным НМРЛ даже при проведении непрямых сравнений в условиях системного мета-анализа.

В настоящее время нами запущена работа по разработке математической модели системного мета-анализа по оценке общей выживаемости с учетом кроссовера в исследованиях и проведения валидации математической модели по оценке общей выживаемости с учетом кроссовера в исследованиях между следующими вариантами системной терапии: эрлотиниб, гефитиниб, икотиниб, афатиниб, дакомитиниб, осимертиниб, сочетание ингибиторов EGFR 1 поколения и химиотерапии, сочетании EGFR ингибиторов 1 поколения и антиангиогенных препаратов, атезолизумаба с химиотерапией.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Федор В. Моисеенко, д. м. н., заведующий отделением химиотерапии ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: moiseenkofv@gmail.com

Алексей А. Богданов, к. ф.-м. н., заместитель директора по научной работе ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», заместитель директора по научной работе ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: aleks_aa@mail.ru

Никита М. Волков, к. м. н., начальник отделений химиотерапевтического и радиотерапевтического профиля ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург, Россия, e-mail: volkovnm@gmail.com

Альбина С. Жабина, к. м. н., врач отделения химиотерапии ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург, Россия, e-mail: albina_zhabina@indox.ru

Михаил Ю. Федянин, д. м. н., старший научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: fedianinmu@mail.ru

DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-2-1

For citation: Moiseenko F. V., Bogdanov A. A., Volkov N. M., Zhabina A. S., Fedyanin M. Yu. Metaanalysis of efficacy of various TKI generations either alone or in combinations in EGFR mutated NSCLC. Malignant Tumours. 2020 ; 10 (2) 1 (In Russ)

META-ANALYSIS OF VARIOUS TKI GENERATIONS EFFICACY EITHER ALONE OR IN COMBINATIONS IN EGFR MUTATED NSCLC

F. V. Moiseenko^{1,2,3}, A. A. Bogdanov^{1,4}, N. M. Volkov¹, A. S. Zhabina^{1,2}, M. Yu. Fedyanin⁵

1. Saint Petersburg Clinical Research and Practice Centre for Specialized Care (Oncological), St. Petersburg, Russia

2. N. N. Petrov Research Institute of Oncology, St. Petersburg, Russia

3. North-Western State Medical University named after I. I Mechnikov, St. Petersburg, Russia

4. State Research Institute of Highly Pure Biological Products, St. Petersburg, Russia

5. N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Abstract:

Background. Multiple options of first line treatment in patients with EGFR mutated NSCLC are registered worldwide and, in particular, in Russia. The individual choice for every patient is still based primarily on personal preference of a particular physician and financial possibilities of the region, since no stratification factors are available. At the same time large randomized trials comparing various options are hardly possible in this narrow biomarker restricted population. The additional information on advantages in particular subgroups obtained via indirect comparison might be an important argument.

Materials and methods. We conducted meta-analysis of trials studying various approaches in first line EGFR mutated NSCLC cancer.

Results. Our meta-analysis revealed unequal influence of different treatment approaches on OS according to clinical stratification factors. In females (HR 0.79, 95 % CI 0.63–0.99; $p = 0.04$), patients younger than 65 y. o. (HR 0.66, 95 % CI 0.52–0.83; $p = 0.0004$), with exon 21 mutations (HR 0.76, 95 % CI 0.59–0.99; $p = 0.04$) and ECOG 1 (HR 0.72, 95 % CI 0.59–0.89; $p = 0.002$) OS benefit can be achieved with 2nd generation TKI. In the rest of patients (males, ECOG 0, ex19 deletions) increase in OS necessitates more aggressive treatment with TKI and chemotherapy combination (HR 0.57, 95 % CI 0.41–0.79; $p = 0.0008$). No influence on OS was observed for TKI and angiogenesis inhibitors. Interestingly, the observed advantage in OS and PFS was not accompanied by response that did not differ between regimens (OR 1.55, 95 % CI 0.86–2.80; $p = 0.14$).

Conclusions. We showed the importance of individualized approach in the first line EGFR mutated NSCLC selection. Our results underline the need for the new data on various approaches comparison.

Key words: lung cancer, EGFR, targeted therapy, meta-analysis, overall survival

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Fyodor V. Moiseenko, MD, PhD, DSc, Head of Chemotherapy Department, Saint Petersburg Clinical Research and Practice Centre for Specialized Care (Oncological), Saint Petersburg, Russia, Senior Research Fellow Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, N. N. Petrov Research Institute of Oncology, Professor

Department of Oncology, North-Western State Medical University named after I. I Mechnikov, St. Petersburg, Russia, e-mail: moiseenkofv@gmail.com

Alexey A. Bogdanov, MD, PhD of Physico-math., Deputy Director for Research, Saint Petersburg Clinical Research and Practice Centre for Specialized Care (Oncological), Deputy Director for Research, State Research Institute of Highly Pure Biological Products, St. Petersburg, Russia, e-mail: aleks_aa@mail.ru

Nikita M. Volkov, MD, PhD, Head of Chemotherapy and Radiotherapy Departments Unit Saint Petersburg Clinical Research and Practice Centre for Specialized Care (Oncological), Saint Petersburg, Russia, St. Petersburg, Russia, e-mail: volkovnm@gmail.com

Albina S. Zhabina, MD, PhD, oncologist, Department of Chemotherapy, Saint Petersburg Clinical Research and Practice Centre for Specialized Care (Oncological), St. Petersburg, Russia, e-mail: albina_zhabina@inbox.ru

Mikhail Yu. Fedyanin, MD, PhD, DSc, Senior Research Fellow, Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, N. N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: fedianinmu@mail.ru

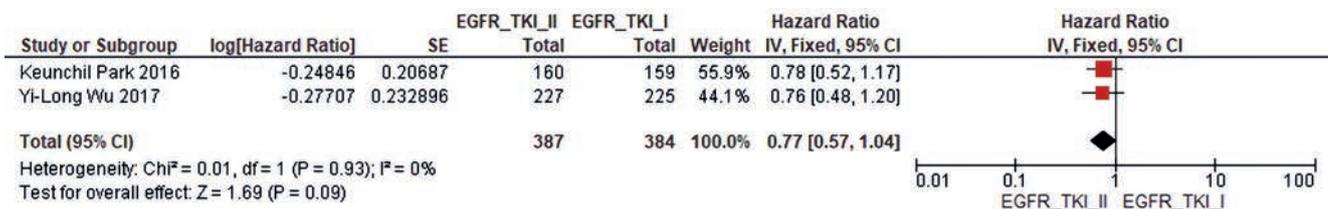
ЛИТЕРАТУРА / REFERENCE

- Cheng Y., Murakami H., Yang P.-C., He J., Nakagawa K., Kang J. H., Kim J.-H., Wang X., Enatsu S., Puri T., Orlando M., Yang J. C.-H. Randomized Phase II Trial of Gefitinib With and Without Pemetrexed as First-Line Therapy in Patients With Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer With Activating Epidermal Growth Factor Receptor Mutations // *Journal of Clinical Oncology*. — 2016. — T. 34, № 27. — С. 3258-3266.
- Han B., Jin B., Chu T., Niu Y., Dong Y., Xu J., Gu A., Zhong H., Wang H., Zhang X., Shi C., Zhang Y., Zhang W., Lou Y., Zhu L., Pei J. Combination of chemotherapy and gefitinib as first-line treatment for patients with advanced lung adenocarcinoma and sensitive EGFR mutations: A randomized controlled trial // *Int J Cancer*. — 2017. — Sep 15. — T. 141, № 6. — С. 1249-1256.
- Hochmair M. J., Morabito A., Hao D., Yang C. T., Soo R. A., Yang J. C., Gucalp R., Halmos B., Wang L., Marten A., Cufer T. Sequential afatinib and osimertinib in patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: updated analysis of the observational GioTag study // *Future Oncol*. — 2019. — Sep. — T. 15, № 25. — С. 2905-2914.
- Hosomi Y., Morita S., Sugawara S., Kato T., Fukuhara T., Gemma A., Takahashi K., Fujita Y., Harada T., Minato K., Takamura K., Hagiwara K., Kobayashi K., Nukiwa T., Inoue A., North-East Japan Study G. Gefitinib Alone Versus Gefitinib Plus Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer With Mutated Epidermal Growth Factor Receptor: NEJ009 Study // *J Clin Oncol*. — 2020. — Jan 10. — T. 38, № 2. — С. 115-123.
- Maemondo M., Fukuhara T., Saito H., Furuya N., Watanabe K., Sugawara S., Iwasawa S., Tsunozuka Y., Yamaguchi O., Okada M., Yoshimori K., Nakachi I., Gemma A., Azuma K., Hagiwara K., Nukiwa T., Morita S., Kobayashi K., Group N. E. J. S. NEJ026: Final overall survival analysis of bevacizumab plus erlotinib treatment for NSCLC patients harboring activating EGFR-mutations // *Journal of Clinical Oncology*. — 2020. — T. 38, № 15_suppl. — С. 9506-9506.
- Mok T. S., Cheng Y., Zhou X., Lee K. H., Nakagawa K., Niho S., Lee M., Linke R., Rosell R., Corral J., Migliorino M. R., Pluzanski A., Sbar E. I., Wang T., White J. L., Wu Y. L. Improvement in Overall Survival in a Randomized Study That Compared Dacomitinib With Gefitinib in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer and EGFR-Activating Mutations // *J Clin Oncol*. — 2018. — Aug 1. — T. 36, № 22. — С. 2244-2250.
- Nakagawa K., Garon E. B., Seto T., Nishio M., Ponce Aix S., Paz-Ares L., Chiu C. H., Park K., Novello S., Nadal E., Imamura F., Yoh K., Shih J. Y., Au K. H., Moro-Sibilot D., Enatsu S., Zimmermann A., Frimodt-Moller B., Visseren-Grul C., Reck M., Investigators R. S. Ramucirumab plus erlotinib in patients with untreated, EGFR-mutated, advanced non-small-cell lung cancer (RELAY): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial // *Lancet Oncol*. — 2019. — Dec. — T. 20, № 12. — С. 1655-1669.
- Noronha V., Joshi A., Patil V. M., Chougule A., Mahajan A., Janu A., Purandare N., Kumar R., More S., Goud S., Kadam N., Daware N., Shah S., Yadav A., Dutt A., Trivedi V., Behel V., Banavali S. D., Prabhash K. Phase III randomized trial comparing gefitinib to gefitinib with pemetrexed-carboplatin chemotherapy in patients with advanced untreated EGFR mutant non-small cell lung cancer (gef vs gef+C) // *Journal of Clinical Oncology*. — 2019. — T. 37, № 15_suppl. — С. 9001-9001.
- Paz-Ares L., Tan E. H., O'Byrne K., Zhang L., Hirsh V., Boyer M., Yang J. C., Mok T., Lee K. H., Lu S., Shi Y., Lee D. H., Laskin J., Kim D. W., Laurie S. A., Kolbeck K., Fan J., Dodd N., Marten A., Park K. Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial // *Ann Oncol*. — 2017. — Feb 1. — T. 28, № 2. — С. 270-277.

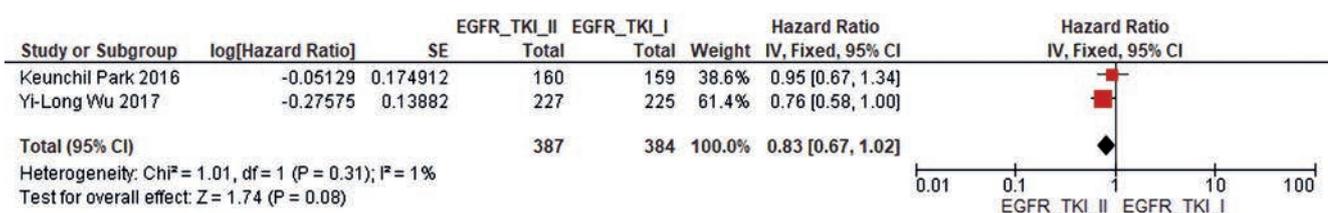
Обзоры и аналитика

10. Ramalingam S. S., Vansteenkiste J., Planchard D., Cho B. C., Gray J. E., Ohe Y., Zhou C., Reungwetwattana T., Cheng Y., Chewaskulyong B., Shah R., Cobo M., Lee K. H., Cheema P., Tiseo M., John T., Lin M. C., Imamura F., Kurata T., Todd A., Hodge R., Saggese M., Rukazenzov Y., Soria J. C., Investigators F. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC // *N Engl J Med.* — 2020. — Jan 2. — T. 382, № 1. — С. 41-50.
11. Saito H., Fukuhara T., Furuya N., Watanabe K., Sugawara S., Iwasawa S., Tsunozuka Y., Yamaguchi O., Okada M., Yoshimori K., Nakachi I., Gemma A., Azuma K., Kurimoto F., Tsubata Y., Fujita Y., Nagashima H., Asai G., Watanabe S., Miyazaki M., Hagiwara K., Nukiwa T., Morita S., Kobayashi K., Maemondo M. Erlotinib plus bevacizumab versus erlotinib alone in patients with EGFR-positive advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (NEJ026): interim analysis of an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial // *Lancet Oncol.* — 2019. — May. — T. 20, № 5. — С. 625-635.
12. Seto T., Kato T., Nishio M., Goto K., Atagi S., Hosomi Y., Yamamoto N., Hida T., Maemondo M., Nakagawa K., Nagase S., Okamoto I., Yamanaka T., Tajima K., Harada R., Fukuoka M., Yamamoto N. Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (JO25567): an open-label, randomised, multicentre, phase 2 study // *Lancet Oncol.* — 2014. — Oct. — T. 15, № 11. — С. 1236-44.
13. Wu Y. L., Cheng Y., Zhou X., Lee K. H., Nakagawa K., Niho S., Tsuji F., Linke R., Rosell R., Corral J., Migliorino M. R., Pluzanski A., Sbar E. I., Wang T., White J. L., Nadanaciva S., Sandin R., Mok T. S. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial // *Lancet Oncol.* — 2017. — Nov. — T. 18, № 11. — С. 1454-1466.
14. Yang J. C., Cheng Y., Murakami H., Yang P. C., He J., Nakagawa K., Kang J. H., Kim J. H., Hozak R. R., Nguyen T. S., Zhang W. L., Enatsu S., Puri T., Orlando M. A Randomized Phase 2 Study of Gefitinib With or Without Pemetrexed as First-line Treatment in Nonsquamous NSCLC With EGFR Mutation: Final Overall Survival and Biomarker Analysis // *J Thorac Oncol.* — 2020. — Jan. — T. 15, № 1. — С. 91-100.
15. Yang J. C., Wu Y. L., Schuler M., Sebastian M., Popat S., Yamamoto N., Zhou C., Hu C. P., O'Byrne K., Feng J., Lu S., Huang Y., Geater S. L., Lee K. Y., Tsai C. M., Gorbunova V., Hirsh V., Bennouna J., Orlov S., Mok T., Boyer M., Su W. C., Lee K. H., Kato T., Massey D., Shahidi M., Zazulina V., Sequist L. V. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials // *Lancet Oncol.* — 2015. — Feb. — T. 16, № 2. — С. 141-51.
16. Zhang L., Zhao H., Zhang Z., Yao W., Min X., Gu K., Yu G., Cheng C., Cui J., Miao L., Song X., Zhang L., Yuan X., Fang Y., Fu X., Hu C., Zhu X., Fan Y., Yu Q. ACTIVE: apatinib plus gefitinib versus placebo plus gefitinib as first-line treatment for advanced epidermal growth factor receptor-mutant (EGFRm) non-small-cell lung cancer (NSCLC): a multicentered, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial (CTONG1706). Presented at: 2020 ESMO Congress; September 19-21, 2020; virtual. Abstract LBA50.

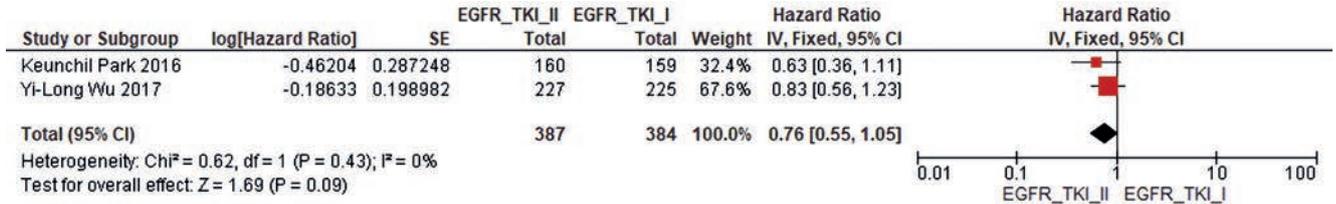
ПРИЛОЖЕНИЕ 1



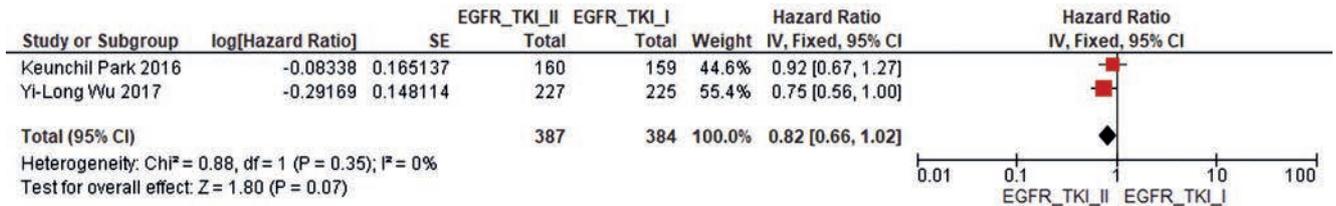
a



б

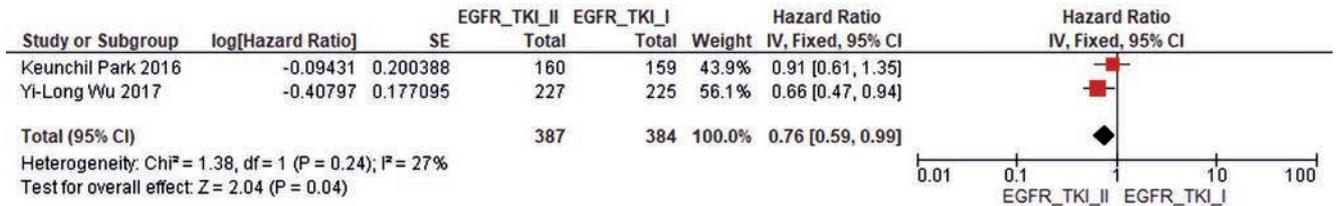


В

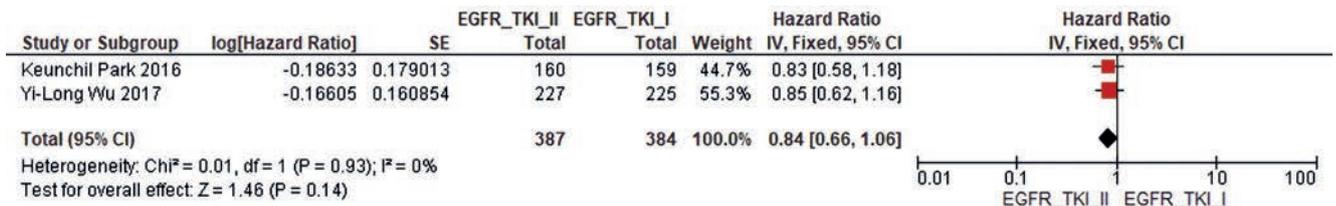


Г

Рисунок 1. Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение ОВ пациентов с тEGFR НМРЛ на фоне терапии различными поколениями ИТК (2 исследования) в зависимости от расы: азиатская (а) и неазиатская (б), куривших (в) и некурящих пациентов (г).

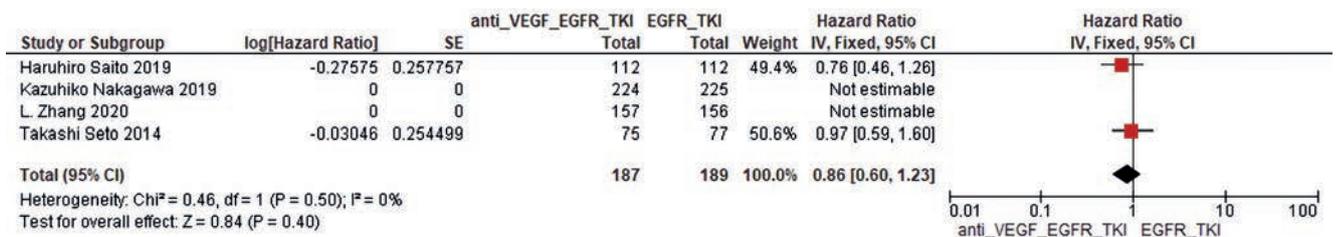


а



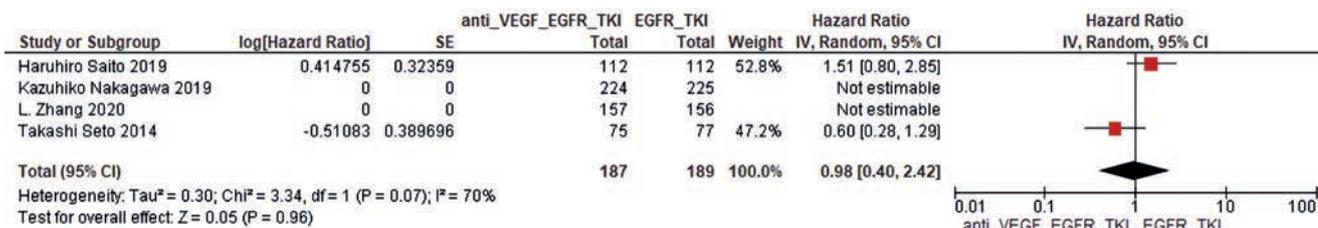
б

Рисунок 2. Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение ОВ пациентов с тEGFR НМРЛ на фоне терапии различными поколениями ИТК (2 исследования) в зависимости от характера мутации: экзон 21 (а) и экзон 19 (б).



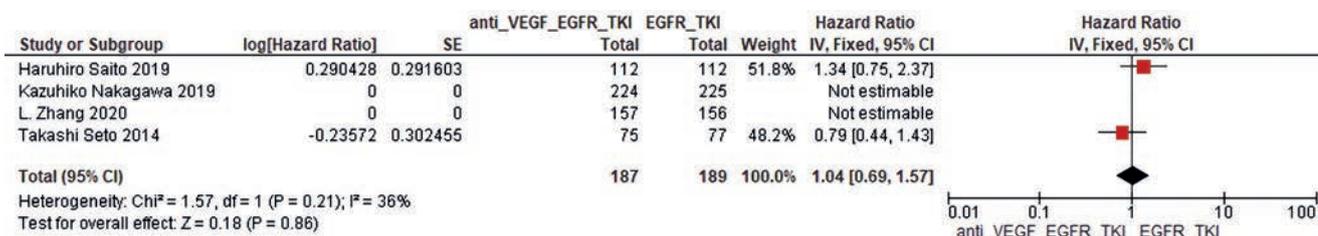
а

Обзоры и аналитика

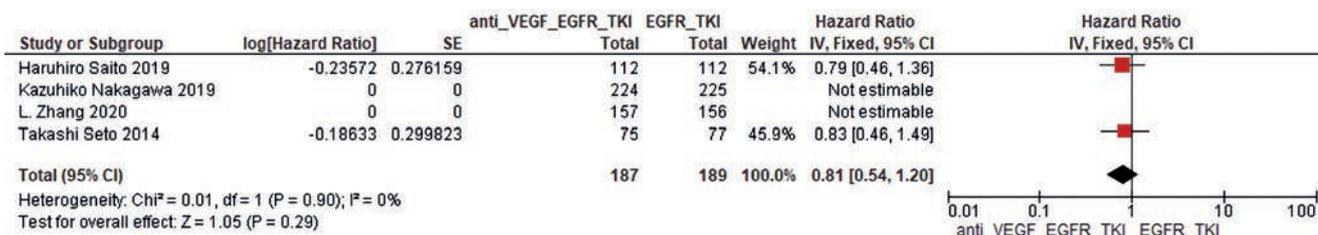


6

Рисунок 3. Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение ОВ между группами пациентов с mEGFR НМРЛ, получавших монотерапию ИТК и комбинацию ИТК и антиангиогенного препарата (2 исследования) для мужчин (а) и женщин (б).

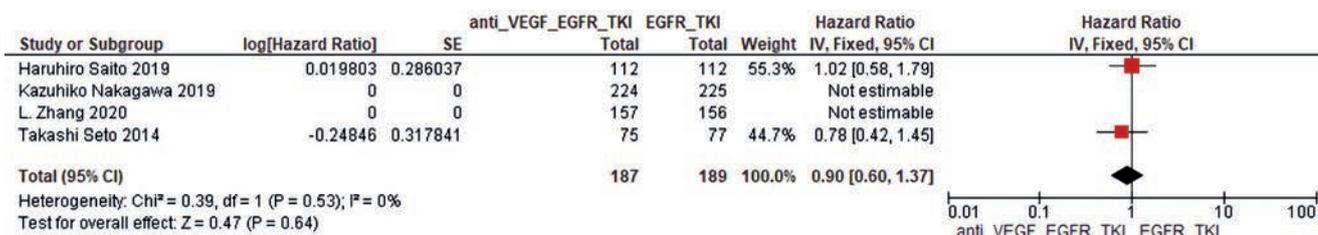


а

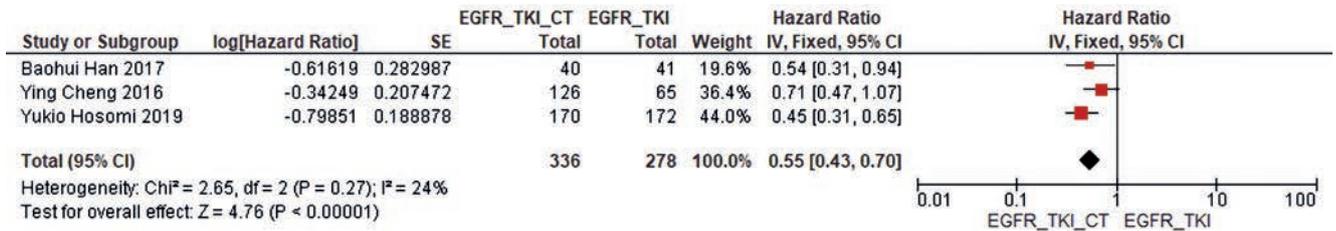


б

Рисунок 4. Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение ОВ между группами пациентов с mEGFR НМРЛ, получавших монотерапию ИТК и комбинацию ИТК и таргетной терапии (2 исследования) для делеций в экзоне 19 (а) и L858R (б).

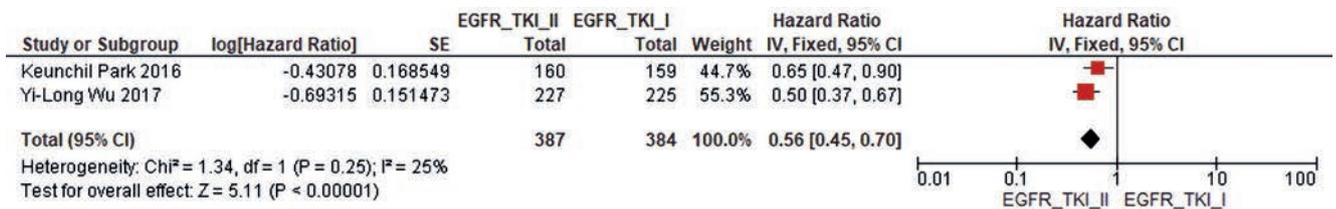


а

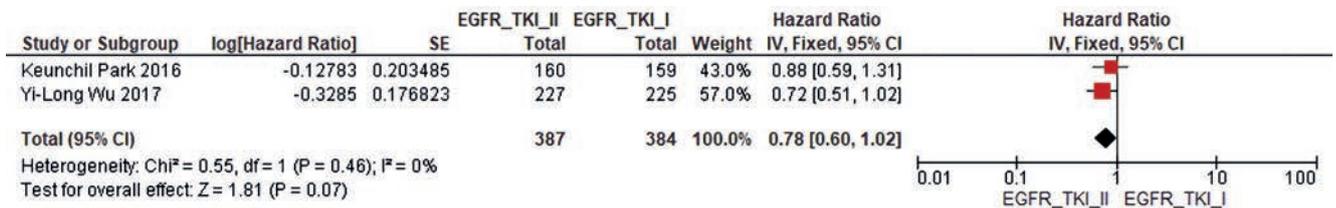


6

Рисунок 5. Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение ОБ между группами пациентов с tEGFR НМРЛ, получавших монотерапию ИТК и комбинацию ИТК и антиангиогенного препарата (4 исследования) для ECOG 0 (а) и ECOG 1 (б).

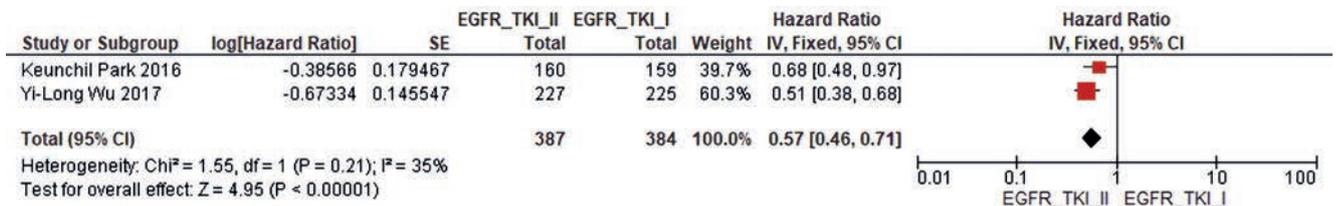


а



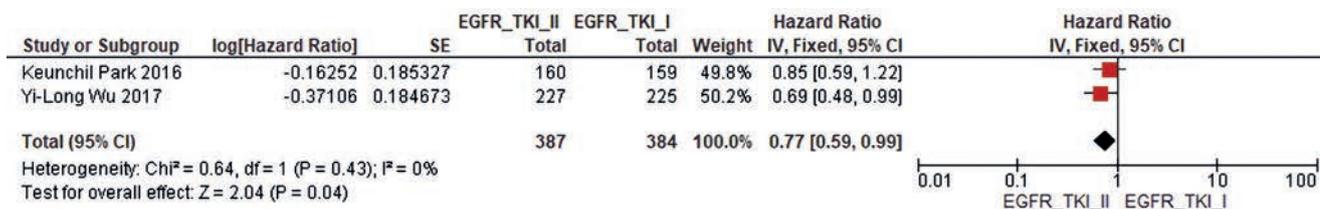
б

Рисунок 6. Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение ВБП на фоне первого и второго поколения ИТК у пациентов с tEGFR НМРЛ (2 исследования) в зависимости от пола: женщины (а) и мужчины (б).



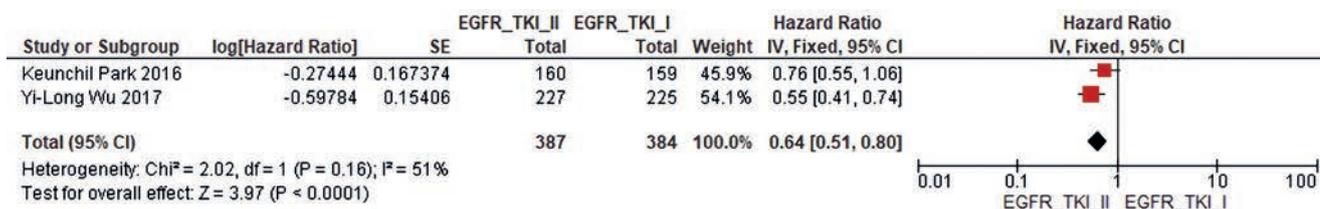
а

Обзоры и аналитика

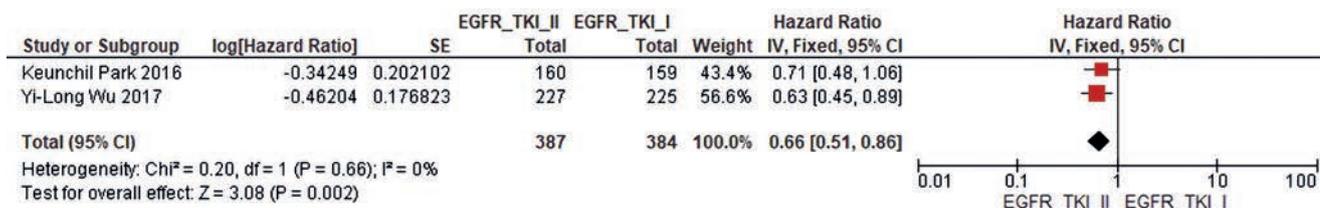


б

Рисунок 7. Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение ВБП на фоне первого и второго поколения ИТК у пациентов с mEGFR НМРЛ (2 исследования) в зависимости возраста: <65 лет (а) и >65 лет (б).

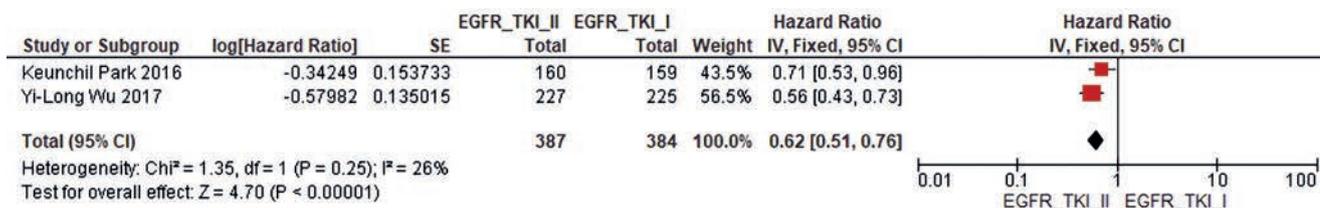


а

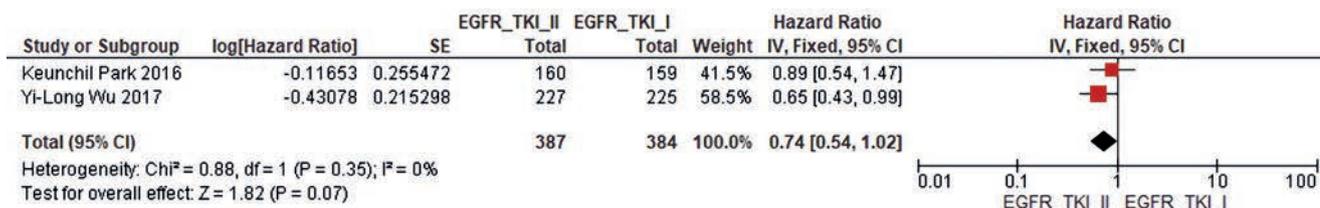


б

Рисунок 8. Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение ВБП на фоне первого и второго поколения ИТК у пациентов с mEGFR НМРЛ (2 исследования) в зависимости первичной мутации EGFR: делеции экзона 19 (а) и мутации в экзоне 21 (б).

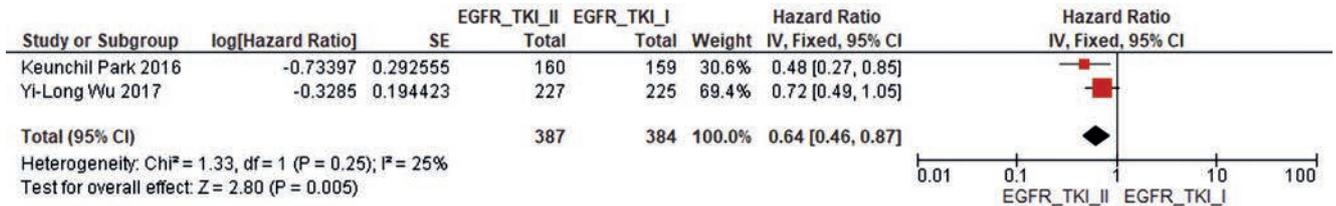


а

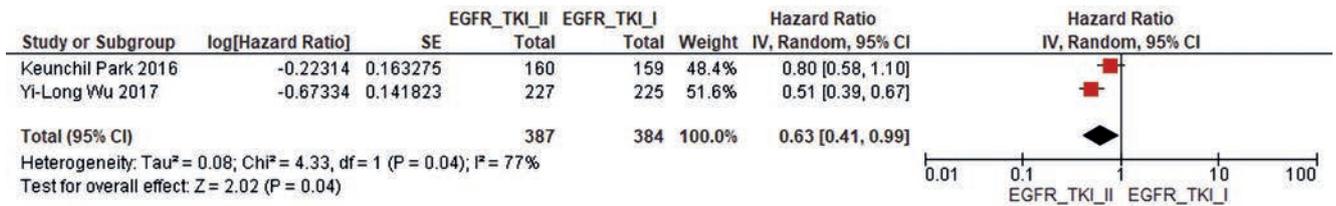


б

Рисунок 9. Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение ВБП на фоне первого и второго поколения ИТК у пациентов с mEGFR НМРЛ (2 исследования) в зависимости от состояния на момент начала терапии: ECOG 1 (а) и ECOG 0 (б).

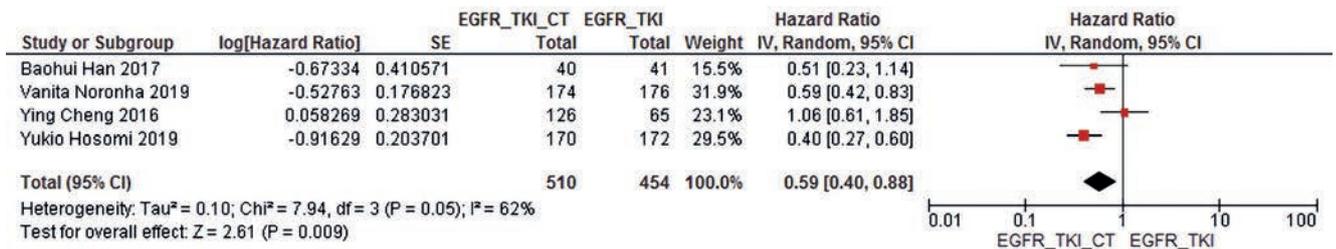


a

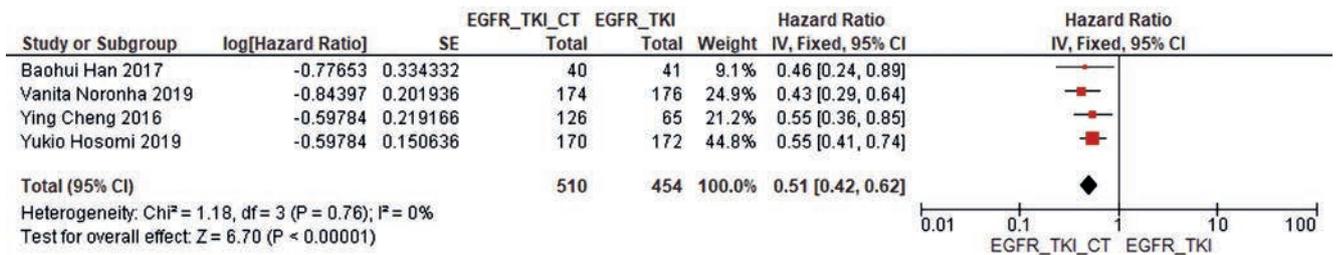


б

Рисунок 10. Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение ВБП на фоне первого и второго поколения ИТК у пациентов с mEGFR НМРЛ (2 исследования) в зависимости от статуса курения: у курильщиков (а) и никогда не куривших или мало куривших пациентов (б).



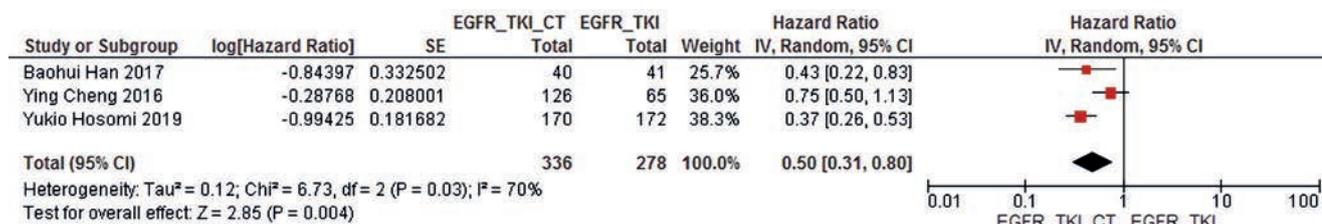
a



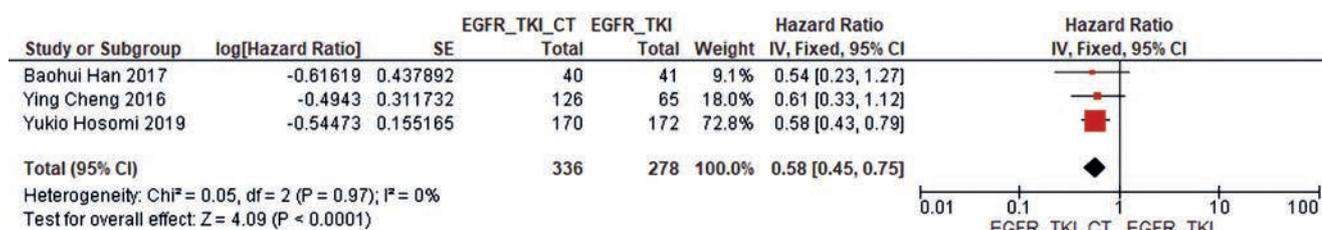
б

Рисунок 11. Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение ВБП между группами пациентов с mEGFR НМРЛ, получавших монотерапию ИТК и комбинацию ИТК и цитостатической терапии (4 исследования) для мужчин (а) и женщин (б).

Обзоры и аналитика

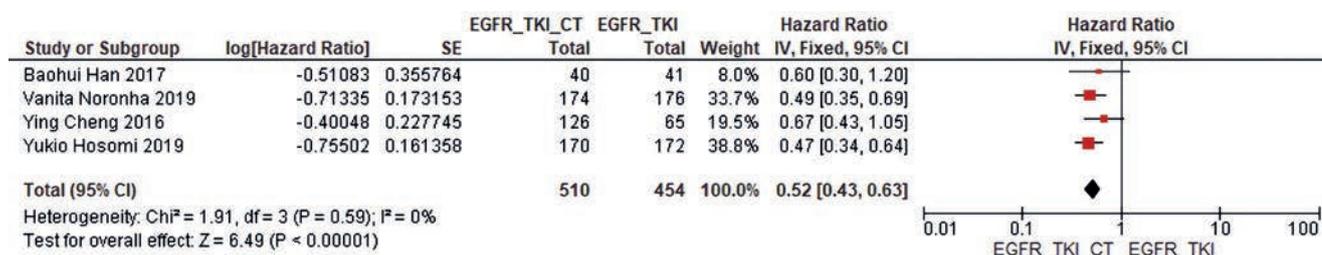


a

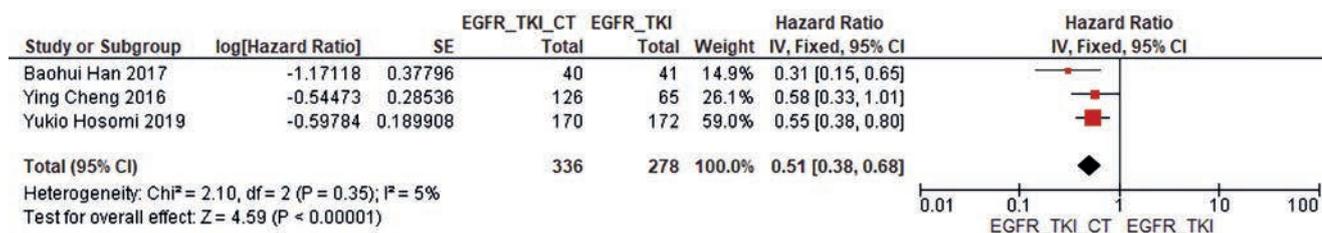


б

Рисунок 12. Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение ВБП между группами пациентов с mEGFR НМРЛ, получавших монотерапию ИТК и комбинацию ИТК и цитостатической терапии (4 исследования) для лиц младше (а) и старше 65 лет (б).

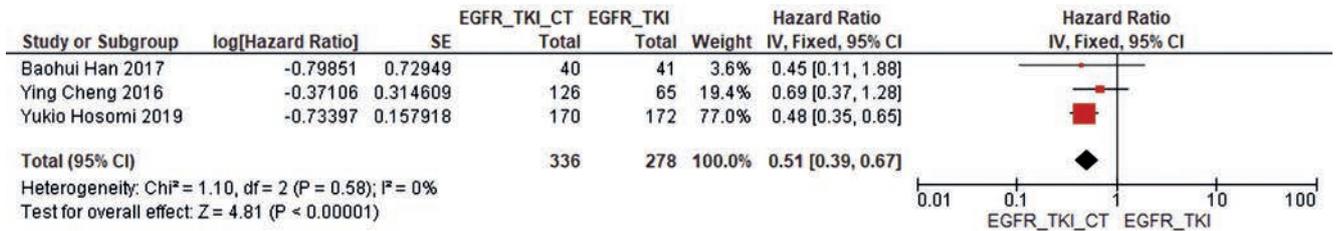


a

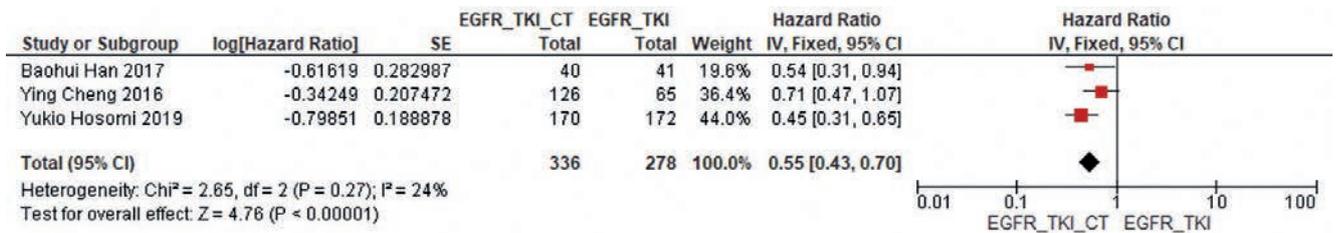


б

Рисунок 13. Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение ВБП между группами пациентов с mEGFR НМРЛ, получавших монотерапию ИТК и комбинацию ИТК и цитостатической терапии (4 исследования) для делеций в экзоне 19 (а) и L858R (б).

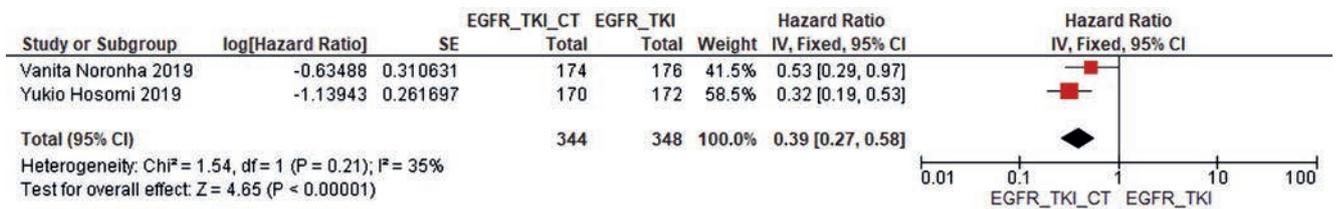


a

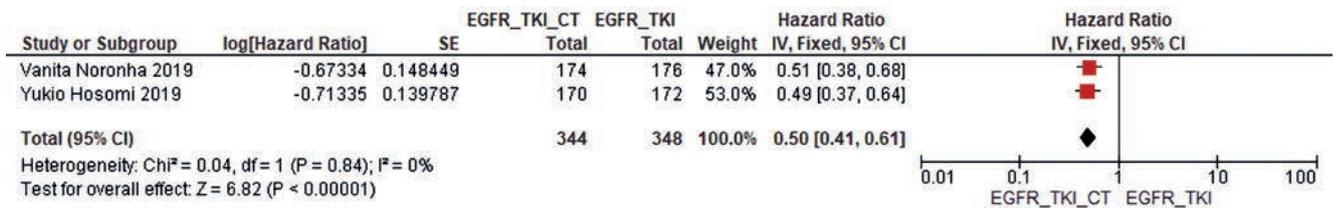


б

Рисунок 14. Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение ВБП между группами пациентов с tEGFR НМРЛ, получавших монотерапию ИТК и комбинацию ИТК и цитостатической терапии (4 исследования) для ECOG 0 (а) и ECOG 1 (б).



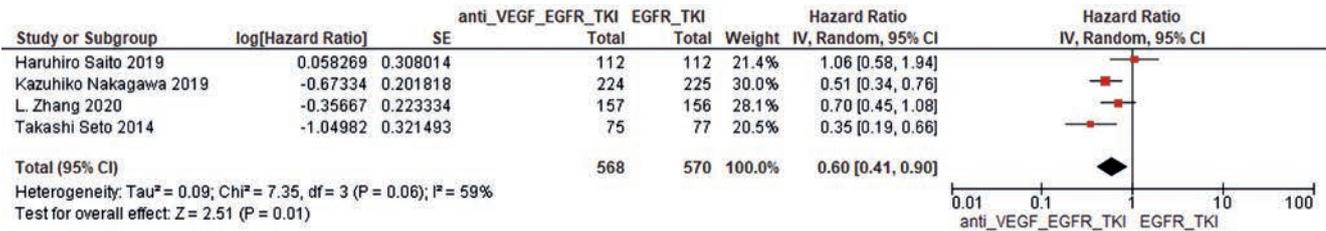
a



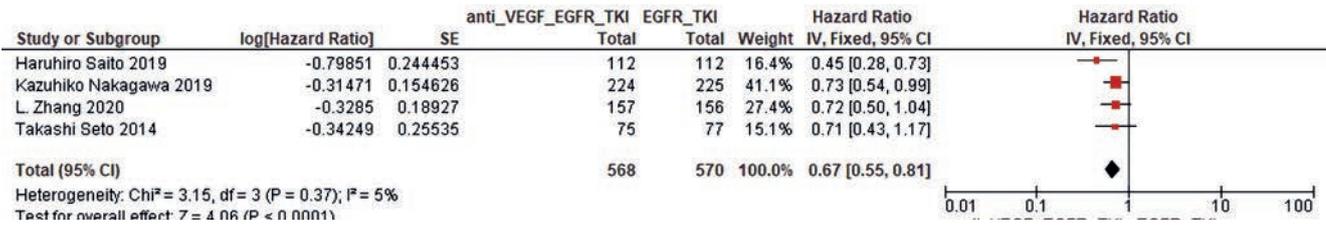
б

Рисунок 15. Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение ВБП между группами пациентов с tEGFR НМРЛ, получавших монотерапию ИТК и комбинацию ИТК и цитостатической терапии (4 исследования) и имевших поражение головного мозга до начала терапии (а) и не имевших метастазов в головном мозге (б).

Обзоры и аналитика

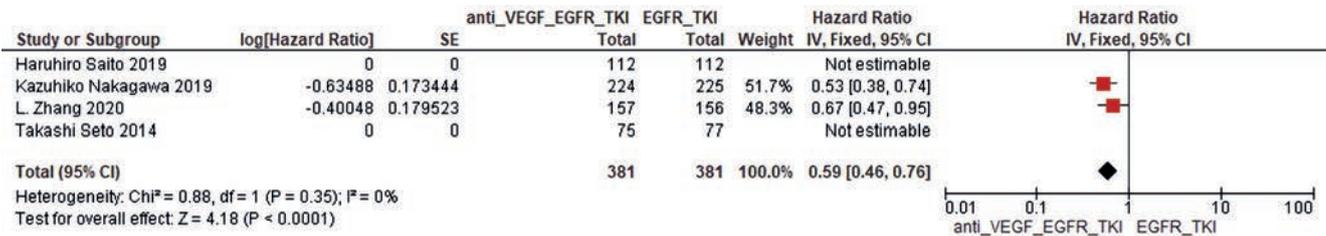


а

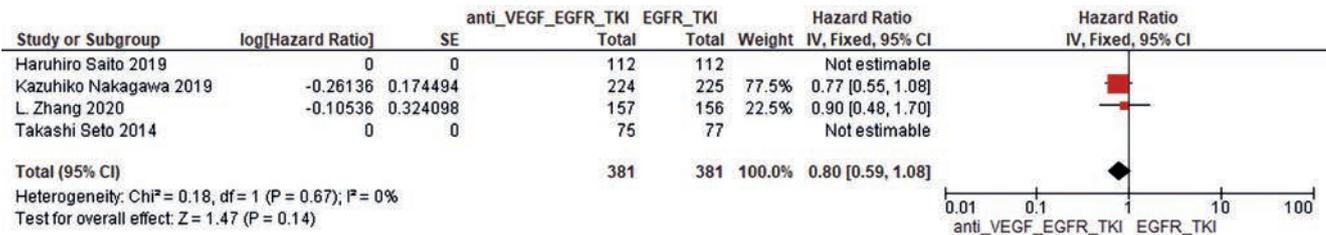


б

Рисунок 16. Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение ВБП между группами пациентов с mEGFR НМРЛ, получавших монотерапию ИТК и комбинацию ИТК и антиангиогенного препарата (4 исследования) для мужчин (а) и женщин (б).

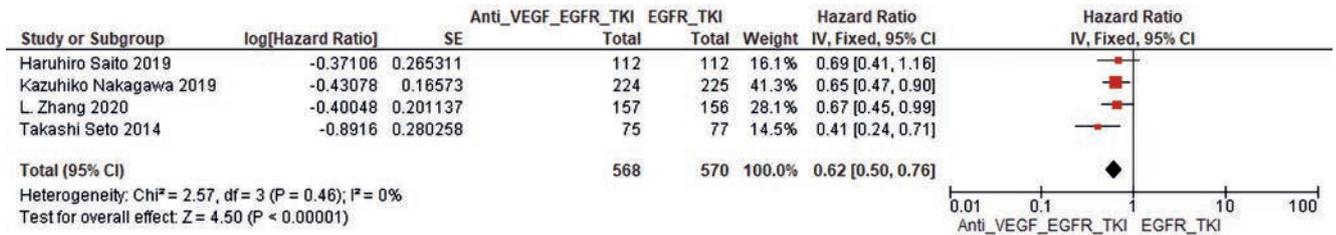


а

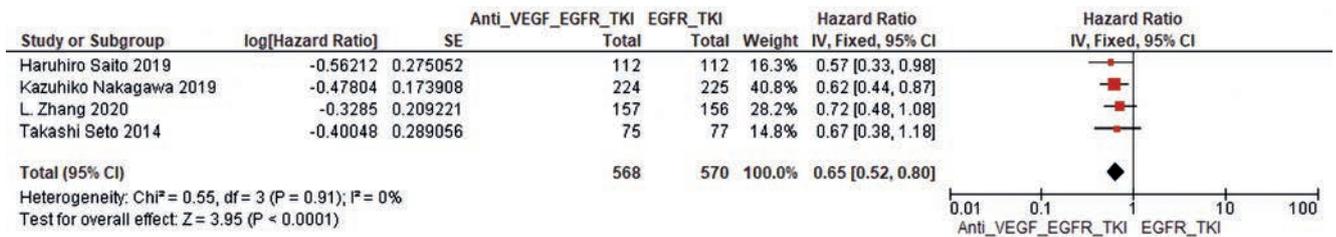


б

Рисунок 17. Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение ВБП между группами пациентов с mEGFR НМРЛ, получавших монотерапию ИТК и комбинацию ИТК и антиангиогенного препарата (4 исследования) для больных моложе 65 лет (а) и старше 65 лет (б).

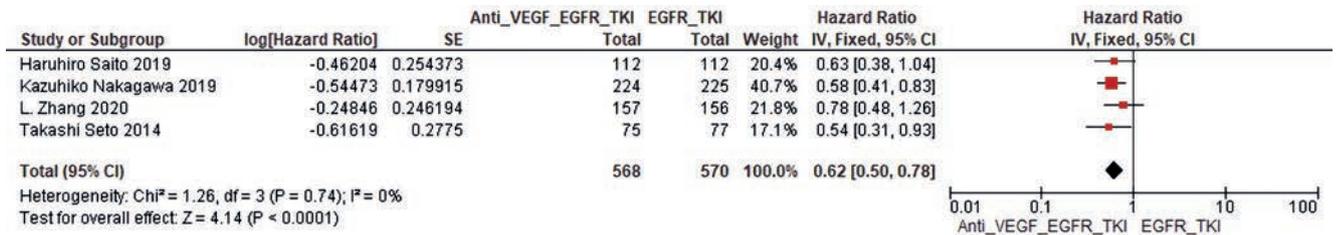


a

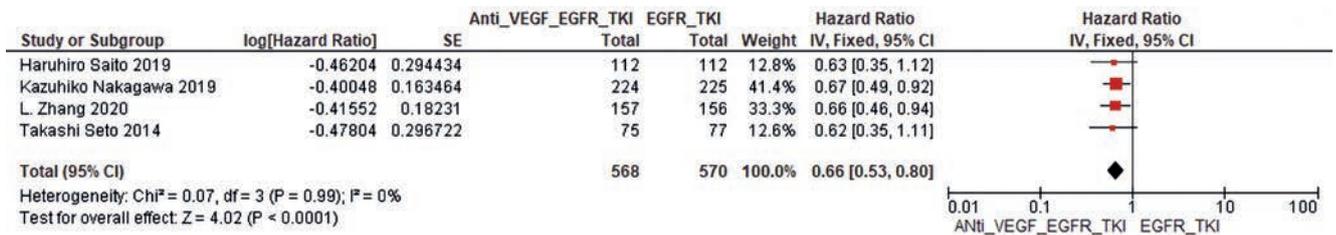


б

Рисунок 18. Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение ВБП между группами пациентов с tEGFR НМРЛ, получавших монотерапию ИТК и комбинацию ИТК и антиангиогенного препарата (4 исследования) для больных с делецией экзона 19 (а) и L858R (б).



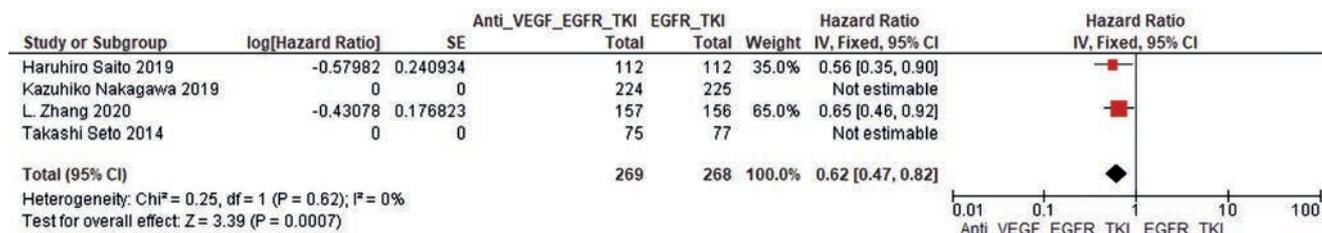
a



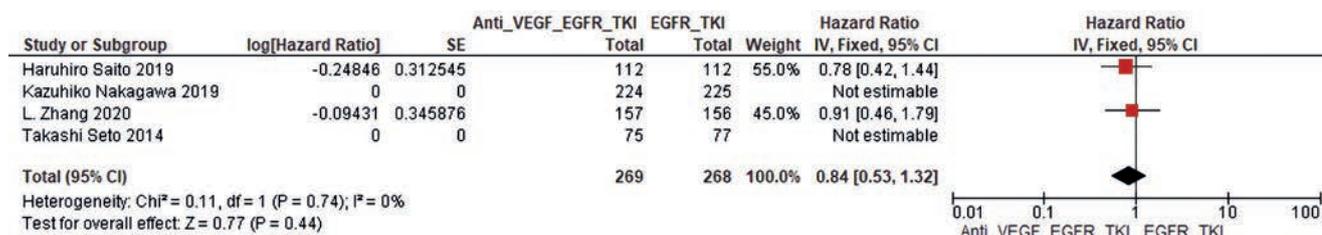
б

Рисунок 19. Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение ВБП между группами пациентов с tEGFR НМРЛ, получавших монотерапию ИТК и комбинацию ИТК и антиангиогенного препарата (4 исследования) для больных с ECOG - 0 (а) и ECOG - 1 (б).

Обзоры и аналитика



а



б

Рисунок 20. Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение ВБП между группами пациентов с mEGFR НМРЛ, получавших монотерапию ИТК и комбинацию ИТК и антиангиогенного препарата (4 исследования) для больных без метастатического поражения головного мозга (а) и с поражением (б).

DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-2-2

Цитирование: Рыков И.В. Значение циркулирующих опухолевых маркеров при раке легкого в клинической практике. Злокачественные опухоли. 2020; 10 (2) : 2

ЗНАЧЕНИЕ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ОПУХОЛЕВЫХ МАРКЕРОВ ПРИ РАКЕ ЛЕГКОГО В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

И.В. Рыков

ФГБУЗ «Санкт-Петербургская клиническая больница РАН», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация:

В статье рассмотрены циркулирующие опухолевые маркеры (ЦОМ), используемые при немелкоклеточном и мелкоклеточном раке легкого — CYFRA 21-1, РЭА, SCC, NSE и proGRP.

При немелкоклеточном раке легкого, учитывая возможную неспецифичность, ЦОМ должны оцениваться комплексно. При комбинации трех маркеров — РЭА, CYFRA 21-1 и SCC, повышение хотя бы одного из 3 маркеров наблюдалось у 100% пациентов с НМРЛ III–IV ст.

CYFRA 21-1, РЭА и SCC также обладают предиктивным и прогностическим значением. В нескольких исследованиях было показана зависимость от уровня снижения маркеров и выживаемостью пациентов на фоне лекарственного лечения (химиотерапии и иммунотерапии).

Для мелкоклеточного рака легкого наиболее изученными ЦОМ являются NSE и proGRP. В комбинации с ЦОМ для НМРЛ они позволяют верно предположить гистологический вариант опухоли легкого у 79–97% пациентов.

Кроме того, мониторинг ProGRP после 1, 2 и 3 циклов терапии хорошо коррелировал с динамикой опухолевого процесса и имел прогностическое значение для пациентов с МРЛ. Это позволяет использовать ЦОМ как дополнительный критерий ответа, при невозможности оценки результатов лечения, например при наличии только неизмеряемых очагов.

Циркулирующие опухолевые маркеры представляют собой простой и удобный инструмент, позволяющий дополнить информацию о гистологическом подтипе, прогнозе и ответе на лечение при раке легкого.

Ключевые слова: рак легкого, опухолевые маркеры, циркулирующие опухолевые маркеры, онкомаркеры, немелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточный рак легкого, ProGRP, NSE, CYFRA 21-1

ВВЕДЕНИЕ

Онкомаркеры или, более правильно, циркулирующие опухолевые маркеры (ЦОМ), являются неотъемлемой частью диагностического и лечебного процесса в онкологии [7]. Кроме широкодоступных ЦОМ (РЭА, СА19–9, ПСА и прочие), активно изучается роль новых биомаркеров — циркулирующих опухолевых клеток, циркулирующих опухолевых ДНК. К сожалению, в связи со сложностью оценки и немалой стоимостью новые биомаркеры пока не вошли в рутинную клиническую практику.

В этой статье мы рассмотрим основные доступные в клинической практике циркулирующие опухолевые маркеры, используемые при немелкоклеточном и мелкоклеточном раке легкого и их значение для клинициста.

НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК ЛЕГКОГО

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) представляет собой гетерогенную группу заболеваний, включающую в себя несколько гистологических подтипов с уникальными иммуногистохимическими и молекулярно-генетическими характеристиками. Основными вариантами НМРЛ являются плоскоклеточная карцинома (до 25% всех случаев НМРЛ) и аденокарцинома (до 40% случаев НМРЛ).

При НМРЛ ключевыми ЦОМ являются CYFRA 21-1, РЭА и SCC.

CYFRA 21-1 — фрагмент цитокератина 19 (СК19), молекула которого встречается в нормальных эпителиальных тканях и опухолях из эпителия [15]. Сам по себе CYFRA 21-1 не является высокоспецифичным маркером НМРЛ и может встречаться при раке анального канала, раке желудка, кишки, поджелудочной железы и при некоторых других опухолях. Кроме того, умеренное повышение

Обзоры и аналитика

может быть зарегистрировано при пневмонии, септических осложнениях, диабете, хронических заболеваниях почек. При НМРЛ CYFRA 21-1, как правило, оценивается совместно с РЭА [8].

Раковый эмбриональный антиген (РЭА), один из важных белков эмбрионального развития, отвечающий за клеточную адгезию. По мере развития организма уровень РЭА снижается, но остается на определяемых уровнях у большинства людей. Кроме повышения при НМРЛ, РЭА может возрастать при раке кишки, желудка, поджелудочной железы, молочной железы, медуллярном раке щитовидной железы и т. п. Также возможно выявление повышенного уровня РЭА у курящих пациентов, при ХОБЛ, воспалительных поражениях кишки (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит), панкреатите [3].

SCC — антиген плоскоклеточной карциномы, в норме встречается в плоскоклеточном эпителии. Его повышение можно выявить при НМРЛ, а также при плоскоклеточных карциномах другой локализации (рак анального канала, рак шейки матки и т. п.) Также как РЭА и CYFRA 21-1, может быть повышен при других неонкологических заболеваниях, например псориаз, дерматиты, воспалительные заболевания бронхиального дерева.

При использовании CYFRA 21-1, РЭА и SCC в диагностике требуется учитывать возможную неспецифичность отдельно взятых ЦОМ. Поэтому большинство исследований оценивают комбинацию из нескольких показателей.

В ретроспективном исследовании [12] с определением уровня РЭА и CYFRA 21-1 у 655 пациентов с НМРЛ и 237 пациентов с неонкологическими заболеваниями легких было показано, что специфичность и чувствительность РЭА составили 68% и 69% соответственно, а CYFRA 21-1 составили 89% и 43% соответственно. При доброкачественных поражениях легких отмечалось повышение РЭА в 32% случаев и CYFRA 21-1 — в 11%. При учете обоих ЦОМ и при повышении более двух норм специфичность возрастала. Кроме того, была отмечена корреляция между уровнем ЦОМ и стадией опухолевого процесса (рис. 1).

Комбинация трех маркеров — РЭА, CYFRA 21-1 и SCC — позволила увеличить чувствительность в исследовании, проведенном Patel et al. [9]. Повышение хотя бы одного из 3 маркеров наблюдалось у 100% пациентов с НМРЛ III–IV ст. (табл. 1).

Таким образом, в диагностике НМРЛ ЦОМ являются очень полезным инструментом при использовании комплексной оценки CYFRA 21-1, РЭА и SCC, особенно при рас-

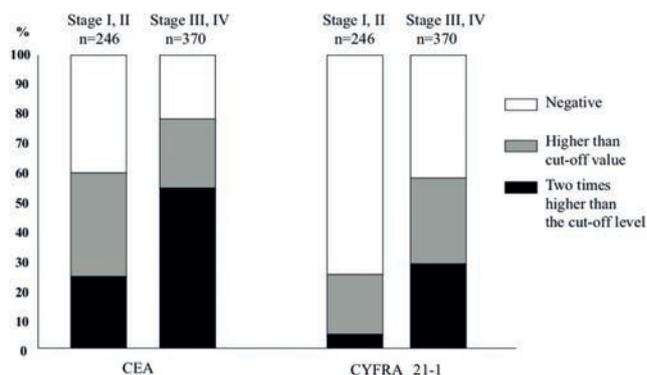


Рисунок 1.

пространенных формах, где повышение хотя бы одного маркера встречается практически у 100% пациентов.

Кроме возможного диагностического значения, ЦОМ также обладают возможным прогностическим и предиктивным значением.

В ранних исследованиях у пациентов НМРЛ, получающих химиотерапию [1], снижение РЭА и CYFRA 21-1 сопровождалось увеличением общей выживаемости пациентов, а отсутствие снижения ЦОМ соответствовало плохому прогнозу.

Схожие данные были получены в более современном ретроспективном исследовании [18], где снижение РЭА через 4 месяца и CYFRA 21-1 через 1 и 4 месяца на фоне терапии НМРЛ достоверно сопровождалось увеличением выживаемости ($P=0,025$, $P=0,016$ и $P<0,001$ соответственно), что, по мнению авторов, позволяет использовать ЦОМ как дополнительный критерий оценки эффективности лечения, особенно в неясных случаях, где оценка RECIST затруднена (например, при множественном или неизмеряемом метастатическом процессе).

В настоящее время все большее значение в лечении НМРЛ приобретает иммунотерапия, имеющая принципиально отличный механизм действия в сравнении с химиопрепаратами. Несколько исследований оценивали значение ЦОМ у пациентов, получающих терапию ингибиторами контрольных точек.

В проспективном исследовании на 74 пациентах с НМРЛ, получающих терапию ниволумабом [4], было показано предиктивное значение CYFRA 21-1 и РЭА. Снижение РЭА и CYFRA 21-1 на 20% и более после 4 введений ниволумаба достоверно сопровождалось значимым

Таблица 1. Позитивность маркеров при НМРЛ в зависимости от стадии

| Стадия | Кол-во | CYFRA 21-1 (%) | РЭА (%) | SCC (%) | CYFRA 21-1 или РЭА (%) | CYFRA 21-1 или SCC | SCC или РЭА (%) | Любой из трех (%) |
|--------|--------|----------------|---------|---------|------------------------|--------------------|-----------------|-------------------|
| I | 46 | 30,4 | 43,5 | 21,7 | 58,7 | 39,1 | 54,3 | 67,4 |
| II | 12 | 50 | 75 | 0 | 75 | 50 | 75 | 75 |
| III | 12 | 66,7 | 58,3 | 41,7 | 91,7 | 83,3 | 75 | 100 |
| IV | 8 | 75 | 75 | 50 | 100 | 87,5 | 100 | 100 |

увеличением общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования ($p = 0,026$ для РЭА и $p < 0,001$ для CYFRA 21-1).

В исследовании с 79 больными с распространенной аденокарциномой легкого, получавшими ниволумаб [14], изначальный более высокий уровень CYFRA 21-1 (более 2,2 нг/мл, HR 0,47) сопровождался лучшими результатами терапии. Авторы предположили, что высокий уровень CYFRA 21-1 характеризует сдвиг дифференцировки опухолевых клеток в сторону плоскоклеточной карциномы, что повышает вероятность ответа на иммунотерапию.

МЕЛКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК ЛЕГКОГО

МРЛ относится к нейроэндокринным опухолям и составляет 15% от всех случаев рака легкого.

МРЛ характеризуется агрессивным течением с быстрым метастазированием, высокой частотой поражения головного мозга и относительно высокой химиочувствительностью.

Наиболее изученные ЦОМ при МРЛ — это NSE и proGRP, которые могут комбинироваться с ЦОМ для НМРЛ.

NSE — нейрон-специфическая енолаза, в норме присутствует в нейронах и нейроэндокринных клетках. Повышение может NSE наблюдаться при МРЛ, а также нейроэндокринных опухолях.

В отличие от ЦОМ при НМРЛ, NSE обладает хорошей специфичностью и чувствительностью. В ранних исследованиях [2] при оценке NSE у пациентов с МРЛ и неонколо-

гическими заболеваниями легких специфичность составила 85%. Чувствительность зависела от стадии и достигала 78% при распространенных формах.

Относительно новым онкомаркером является proGRP (прогастрин-секретирующий белок), представляющий собой регуляторный пептид, отвечающий за контроль циркадных ритмов и стимуляцию G-клеток для высвобождения гастрина. Кроме МРЛ, его повышение может наблюдаться в норме у детей до 2 лет, у курильщиков, при хронических заболеваниях почек. Незначительное повышение может встречаться при избыточной массе тела.

В крупном ретроспективном исследовании на 11206 пациентах с МРЛ [5] специфичность proGRP составила 96,5%, а чувствительность — 86,5%, что оказалось существенно выше, чем у NSE (78,8% и 86,3% соответственно).

Комбинированная оценка NSE, proGRP вместе с SCC, CYFRA 21-1 и РЭА может иметь важное диагностическое значение, коррелируя с гистологическим подтипом рака легкого. Гистологический подтип рака легкого сопряжен с возможными вариантами драйверных мутаций, определение которых необходимо для выбора терапии, а также определяет прогноз и возможные схемы лекарственного лечения.

Крайне интересное исследование [10] с оценкой ЦОМ у 2097 пациентов с подозрением на опухоль легкого показало возможность использовать комплекс маркеров для определения гистологического подтипа рака легкого.

Необходимо отметить, что в настоящий момент не существует рекомендаций по использованию ЦОМ как самостоятельных диагностических параметров для постановки диагноза. При этом дифференциальная диагностика НМРЛ и МРЛ демонстрирует чувствительность ЦОМ в 62,63% и 87,12%, а специфичность — 99,5% и 64,61% соответственно в данном исследовании. Также была показана возможность дифференцировать гистологические подтипы — аденокарциному и плоскоклеточный рак (табл. 2). Эти результаты предполагают возможность проведения дальнейших клинических исследований для оценки диагностического значения ЦОМ как самостоятельных критериев диагностики.

Помимо диагностического значения, ЦОМ при МРЛ обладают прогностическими свойствами.

В исследовании Liu et al. [11] была показана корреляция между снижением NSE, ЛДГ и proGRP и достижением ответа на платиносодержащей терапии 1 линии. Кроме того, высокий уровень NSE (более 50,324 нг/мл) и наличие отдаленного метастазирования соответствовали худшему прогнозу у пациентов с МРЛ.

Прогностическое и предиктивное значение proGRP было изучено в нескольких исследованиях.

При оценке уровня ЦОМ (NSE, proGRP, ЛДГ, CYFRA 21-1) у 64 пациентов с местно-распространенными формами МРЛ [16], proGRP показал наибольшую чувствительность и специфичность в данной подгруппе. Уровень ProGRP более 410 нг/мл коррелировал с худшим прогнозом.

Таблица 2. Адаптировано из Liu L, Teng J, Zhang L, et al. The combination of the tumor markers suggests the histological diagnosis of lung cancer. Biomed Res Int. 2017;2017:9

| Гистологический тип | Критерий | Правильная классификация (%) |
|---------------------|--|------------------------------|
| НМРЛ | SCC \geq 2 нг/мл и proGRP $<$ 100 пг/мл | 97,9 |
| | SCC $<$ 2 нг/мл и proGRP $<$ 100 пг/мл или CYFRA 21-1 $>$ 3,3 нг/мл | 92,8 |
| МРЛ | SCC $<$ 2 нг/мл и proGRP $<$ 100 пг/мл или РЭА $>$ 5 нг/мл | 95,3 |
| | SCC $<$ 2 нг/мл и proGRP \geq 100 пг/мл и NSE \geq 35 нг/мл | 91,4 |
| Аденокарцинома | SCC $<$ 2 нг/мл и proGRP $<$ 100 пг/мл и РЭА $>$ 5 нг/мл | 90,5 |
| | SCC \geq 2 нг/мл и proGRP $<$ 100 пг/мл и CYFRA 21-1 \geq 3,3 нг/мл и CA 125 $<$ 100 ед./мл | 85,8 |
| Плоскоклеточный рак | SCC \geq 2 нг/мл и proGRP $<$ 100 пг/мл и CYFRA 21-1 \geq 3,3 нг/мл и CA 125 $<$ 100 ед./мл | 79,5 |

Обзоры и аналитика

Мониторинг proGRP после 1, 2 и 3 циклов терапии, более точно отражал динамику опухолевого процесса, чем прочие ЦОМ [13], что позволяет принять решение о смене или продолжении терапии в случае неясной диагностической ситуации.

Учитывая высокую вероятность поражения головного мозга при МРЛ, часто рассматривается вопрос о проведении профилактического облучения головного мозга. Однако по причине высокого риска осложнений не все пациенты получают преимущество от данного вида лечения. Определение подгрупп пациентов, подлежащих профилактическому облучению головного мозга, остается нерешенной задачей.

Возможный вклад ЦОМ в выявлении групп пациентов, подлежащих профилактическому облучению, был показан в исследовании Yonemori et al. [17]. Повышенный уровень proGRP оказался отрицательным прогностическим маркером. По мнению авторов, определение proGRP позволяло выбрать пациентов, получающих наибольшую пользу от профилактического облучения. Кроме того, авторы пришли к выводу, что у пациентов с сохраненным повышенным уровнем proGRP после достижения полного ответа на фоне системного лечения по данным лучевой диагностики целесообразно проведение дополнительных циклов химиотерапии.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

Иван В. Рыков, к. м. н., заведующий отделением онкологии, ФГБУЗ «Санкт-Петербургская клиническая больница РАН», Санкт-Петербург, Россия, e-mail: rykov.ivan@gmail.com

DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-2-2

For citation: Rykov I. V. The importance of circulating tumor markers in lung cancer in clinical practice. Malignant Tumours. 2020; 10 (2) : 2 (In Russ)

THE IMPORTANCE OF CIRCULATING TUMOR MARKERS IN LUNG CANCER IN CLINICAL PRACTICE

I. V. Rykov

St. Petersburg Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia

Abstract:

We have reviewed the available publications about circulating tumor markers (CTM) — CYFRA 21-1, CEA, SCC, NSE and proGRP, in patients with small-cell (SCLC) and non-small cell lung cancer (NSCLC). Elevated levels of at least one of them (CEA, CYFRA 21-1 и SCC) were seen in 100 % of patients with stage III–IV NSCLC. CEA, CYFRA 21-1 and SCC could have prognostic and predictive value. Their decrease during chemotherapy or immunotherapy correlates with better overall survival.

For SCLC the main CTM are NSE and proGRP. Together with CTM for NSCLC these markers could predict correctly histological subtype of lung cancer in 79–97 % of patients.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Циркулирующие опухолевые маркеры представляют собой простой и удобный инструмент, позволяющий дополнить информацию о гистологическом подтипе, прогнозе и ответе на лечение при раке легкого. Учитывая широкую доступность метода, определение ЦОМ представляется легко выполнимым в повседневной клинической практике.

При НМРЛ основное значение имеют CYFRA 21-1, РЭА и SCC, обладающие диагностическим, прогностическим и предиктивным значением.

Для МРЛ целесообразным является определение NSE и proGRP.

В комплексе с другими методами диагностики ЦОМ могут быть полезны для подтверждения или исключения прогрессирования опухолевого процесса в сомнительных случаях, а также могут влиять на решение о продолжении лечения после достижения полного клинического ответа.

Перспективными представляются дальнейшие исследования ЦОМ в оценке эффекта лечения при использовании иммунотерапии.

Также возможно изучение ЦОМ как самостоятельного или дополнительного диагностического критерия в дифференциальной диагностике рака легкого.

Levels of proGRP after 1, 2 and 3 cycles of chemotherapy in SCLC correlated with response to treatment and were associated with prognosis. Thus, it can be used as an additional response criterion, for example in patients with non-measurable disease.

CTM provide additional easy-to-use predictive and prognostic data for patients with lung cancer.

Keywords: lung cancer, circulating tumor markers, tumor markers, non-small lung cancer, small cell lung cancer, ProGRP, NSE, CYFRA 21-1

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Ivan V. Rykov, MD, PhD, Head of the Department of Oncology, St. Petersburg Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia, e-mail: rykov.ivan@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCE

1. Ardizzoni, A. C. (2006). Decline in serum carcinoembryonic antigen and cytokeratin 19 fragment during chemotherapy predicts objective response and survival in patients with advanced nonsmall cell lung cancer. *Cancer* , 107: 2842-2849.
2. Burghuber OC, W. B. (1990). Serum neuron-specific enolase is a useful tumor marker for small cell lung cancer. *Cancer* , 1386-1390.
3. Cui Haoa, G. L. (2019). *Progress in Molecular Biology and Translational Science. Serum CEA levels in 49 different types of cancer and noncancer diseases.* Elsevier.
4. Dal Bello MG, F. R. (2019). The role of CEA, CYFRA 21-1 and NSE in monitoring tumor response to Nivolumab in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. *J Transl Med.* , 17(1):74.
5. Dong A, Z. J. (2019). Diagnostic value of ProGRP for small cell lung cancer in different stages. *J Thorac Dis.* , 11(4):1182-1189.
6. Edith Borcoman, M. A. (2018). *ASCO EDUCATIONAL BOOK. American Society of Clinical Oncology.*
7. H.J. Schmoll, L. V. (2015). *ESMO Handbook of Cancer Diagnosis and Treatment Evaluation.*
8. Holdenrieder S, W. B. (2017). Carcinoembryonic antigen and cytokeratin-19 fragments for assessment of therapy response in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer.* , 116(8):1037-1045.
9. J. L. Patel, J. A. (2008). Value of CYFRA 21-1, carcinoembryonic antigen, and squamous cell carcinoma antigen as tumor markers in non-small cell lung cancer patients. *Journal of Clinical Oncology* , 19042-19042.
10. Liu L, T. J. (2017). The Combination of the Tumor Markers Suggests the Histological Diagnosis of Lung Cancer. *Biomed Res Int.* , 017:2013989.
11. Liu X, Z. W. (2017). The prognostic value of the serum neuron specific enolase and lactate dehydrogenase in small cell lung cancer patients receiving first-line platinum-based chemotherapy. *Medicine (Baltimore).* , 96(46):e8258.
12. Okamura K, T. K. (2013). Diagnostic value of CEA and CYFRA 21-1 tumor markers in primary lung cancer. *Lung Cancer* , 80(1):45-49.
13. Ono A, N. T. (2012). Correlations between serial pro-gastrin-releasing peptide and neuron-specific enolase levels, and the radiological response to treatment and survival of patients with small-cell lung cancer. *Lung Cancer.* , 439-444.
14. Shirasu H, O. A. (2018). CYFRA 21-1 predicts the efficacy of nivolumab in patients with advanced lung adenocarcinoma. *Tumour Biol.* , 40(2).
15. Wieskopf B, D. C. (1995). CYFRA 21-1 as a biologic marker of non-small cell lung cancer. Evaluation of sensitivity, specificity, and prognostic role. *Chest.* , 108(1):163-169.
16. Wójcik E, K. J.-K. (2008). ProGRP and NSE in therapy monitoring in patients with small cell lung cancer. *Anticancer Res.* , 28(5B):3027-3033.
17. Yonemori K, S. M. (2005). Pro-gastrin-releasing peptide as a factor predicting the incidence of brain metastasis in patients with small cell lung carcinoma with limited disease receiving prophylactic cranial irradiation. *Cancer.* , 104(4):811-816.
18. Yoshimura A, U. J. (2019). Carcinoembryonic antigen and CYFRA 21-1 responses as prognostic factors in advanced non-small cell lung cancer. *Translational lung cancer research vol. 8* , 227-234.

DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-2-3

Цитирование: Федянин М.Ю., Полянская Е.М., Ельснукеева Х.Х. М., Трякин А.А., Покатаев И.А. и др. Необходимо ли добавлять антиангиогенную терапию к химиотерапии у пациентов с метастатическим раком толстой кишки и мутацией в гене BRAF? Результаты систематического обзора и мета-анализа. Злокачественные опухоли. 2020; 10 (2) : 3

НЕОБХОДИМО ЛИ ДОБАВЛЯТЬ АНТИАНГИОГЕННУЮ ТЕРАПИЮ К ХИМИОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ ТОЛСТОЙ КИШКИ И МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ BRAF? РЕЗУЛЬТАТЫ СИСТЕМАТИЧЕСКОГО ОБЗОРА И МЕТА-АНАЛИЗА

М.Ю. Федянин^{1,2}, Е.М. Полянская¹, Х.Х. М. Ельснукеева¹, А.А. Трякин^{1,3,4}, И.А. Покатаев⁵, Е.О. Игнатова¹, Ю.С. Сергеев⁶, А.А. Буланов¹, С.А. Тюляндин¹

1. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия
2. ФНМО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия
3. ГБУЗ «Московский Клинический Научный Центр имени А.С. Логанова ДЗМ», Москва, Россия
4. ИДПО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа, Республика Башкортостан
5. ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1» ДЗМ, Москва, Россия
6. ФГАУО ВО Первый МГМУ им И.М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия

Резюме:

Введение. Антиангиогенные таргетные препараты являются неотъемлемым компонентом системной терапии метастатического рака толстой кишки. Однако к настоящему времени не было проведено ни одного проспективного исследования, которое бы напрямую отвечало на вопрос о необходимости добавления антиангиогенных препаратов к химиотерапии при метастатическом раке толстой кишки с мутацией в гене BRAF. Мы провели систематический обзор и мета-анализ по оценке эффективности добавления антиангиогенной терапии к химиотерапии у пациентов с метастатическим раком толстой кишки с мутацией в гене BRAF.

Материалы и методы. Проведен поиск статей и тезисов в базах данных PubMed, ASCO и ESMO, опубликованных до сентября 2020 года и содержащих информацию о результатах проспективных рандомизированных исследований по сравнению комбинации анти-ангиогенных препаратов (бевацизумаба, афлиберцепта или рамудирумаба) в первой или во второй линии терапии метастатического рака толстой кишки, в которых указана эффективность в зависимости от наличия мутаций в гене BRAF. Первичным критерием эффективности явилось отношение рисков прогрессирования или смерти (ОР) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ). Мета-анализ проведен с помощью программы Review Manager версии. 5.3.

Результаты. 4 исследования соответствовали критериям отбора (AVF2107g, AGITG MAX, VELOUR и RAISE), которые включили данные 120 пациентов с мутацией BRAF, 65 (54%) больным проводилась комбинация химиотерапии с антиангиогенным препаратом и 55 (46%) пациентам — только химиотерапия. По результатам мета-анализа отмечено улучшение выживаемости без прогрессирования (ОР 0,64, 95% ДИ 0,4–1,02; $p=0,06$; $I^2=0\%$, p для гетерогенности 0,7; 3 исследования) и общей выживаемости (ОР 0,51, 95% ДИ 0,32–0,82; $p=0,005$; $I^2=0\%$, p для гетерогенности 0,54; 4 исследования) в группе с антиангиогенными препаратами.

Выводы. Комбинация химиотерапии с антиангиогенными препаратами в первой или во второй линии терапии улучшает выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость у больных с метастатическим раком толстой кишки и мутацией в гене BRAF. Необходимо проведение проспективных рандомизированных исследований в данной популяции больных для определения оптимального режима лечения первой линии.

Ключевые слова: рак толстой кишки, mBRAF, антиангиогенная терапия, бевацизумаб, афлиберцепт, рамудирумаб, химиотерапия

ВВЕДЕНИЕ

Для лечения метастатического рака толстой кишки в первой и во второй линиях терапии зарегистрировано 3 таргетных препарата с антиангиогенным механизмом действия: бевацизумаб, афлиберцепт и рамуцирумаб. В комбинации с химиопрепаратами данный класс антигенов позволяет увеличить не только выживаемость без прогрессирования (ВБП), но и общую выживаемость (ОВ) [1]. И если в первой линии терапии комбинация с бевацизумабом эффективна независимо от наличия мутаций в генах *RAS*, то во второй линии улучшение показателей ОВ отмечено только в группе с диким типом гена *KRAS* [2–4]. В тоже время бевацизумаб входит в большинство рекомендаций терапии метастатического рака толстой кишки и с мутацией в гене *BRAF* [5,6].

Доклинические эксперименты показывают, что активация MAPK пути, составляющей которого является белок *BRAF*, увеличивает экспрессию VEGF (сосудисто-эндотелиального фактора) и снижает экспрессию негативных регуляторов ангиогенеза, что предполагает эффективность антиангиогенной терапии [7].

Ретроспективные клинические исследования подтвердили доклинические находки и показали эффективность бевацизумаба в лечении больных с мутацией в гене *BRAF* [8]. Однако подгрупповые анализы проспективных рандомизированных исследований с бевацизумабом, возможно, вследствие небольшого количества пациентов с мутацией, не показали значимого увеличения ВБП и ОВ при добавлении бевацизумаба к химиотерапии (исследования AVF2107g и AGITG MAX trial) [9,10]. Исследования, результаты которых послужили в качестве рекомендации по применению режима FOLFOXIRI с бевацизумабом в первой линии при мутации в гене *BRAF*, не включали контрольную группу без бевацизумаба [11,12]. В 2020 году были доложены результаты двух мета-анализов, показавших, что комбинация FOLFOXIRI с бевацизумабом не улучшает ни частоту объективных эффектов, ни ВБП, ни ОВ в сравнении с двойными комбинациями с бевацизумабом [13,14].

Остается вопрос: нужны ли антиангиогенные препараты в этой популяции пациентов? Целью нашей работы явилось проведение систематического обзора и мета-анализа исследований по сравнению комбинации химиотерапии и анти-ангиогенных препаратов и только химиотерапии в первой и второй линии лечения метастатического рака толстой кишки с мутацией в гене *BRAF*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами выполнен поиск статей и тезисов в базе данных PubMed по различным комбинациям слов: «colon cancer», «colorectal cancer», «rectal cancer», «CRC», «mCRC», или «colon neoplasms» [MeSH terms], «rectal neoplasms» [MeSH terms], «colorectal neoplasms» [MeSH terms], и «braf», «mutations» и «bevacizumab» или «aflibercept» или

«ramucirumab». Проведен поиск всех статей с публикацией по сентябрь 2020 года. Компьютерный поиск был дополнен изучением списка литературы обзорных статей и оригинальных работ, а также тезисов, представленных на конференциях ASCO и ESMO.

Критерии включения результатов исследования

1. Рандомизированные проспективные исследования по сравнению химиотерапии с или без антиангиогенных таргетных препаратов в первой или во второй линии лечения метастатического рака толстой кишки.
2. В работах должна быть указана эффективность в зависимости от наличия мутаций в гене *BRAF*.

Критерии исключения

1. Работы, где сравнивались режимы с включением антиангиогенных препаратов в обеих сравниваемых группах.
2. Работы, где изучалась эффективность тирозинкиназных ингибиторов.

Первичным критерием эффективности явилось отношение рисков прогрессирования или смерти (ОР) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ). Вторичными критериями эффективности являлась ОВ в виде отношения рисков смерти с 95% ДИ.

Диаграмма отбора исследований для анализа сравнения химиотерапии с или без антиангиогенной таргетной терапией, в которых указана эффективность в зависимости от наличия мутаций в гене *BRAF*, представлена на рис. 1.

Статистический анализ

Различия в ВБП и ОВ представляли в виде отношения рисков смерти сравниваемых групп и 95% ДИ к данному показателю. Стандартную ошибку вычисляли из 95% ДИ. Статистический анализ включал в себя тест χ^2 для подтверждения однородности результатов включенных в анализ исследований. В отсутствие статистически значимой гетерогенности результатов исследований ($p > 0,1$) метод «generic inverse variance» с фиксированным эффектом применяли для оценки отношения рисков прогрессирования и смерти и построения 95% ДИ. При гетерогенности результатов исследований применялась модель случайных эффектов. С целью исключения систематической ошибки, связанной с публикацией, был построен воронкообразный график (со значениями стандартной ошибки ($\log OR$) по оси ординат и отношением рисков (ОР).

Метаанализ проводился с использованием программы Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014.

Обзоры и аналитика

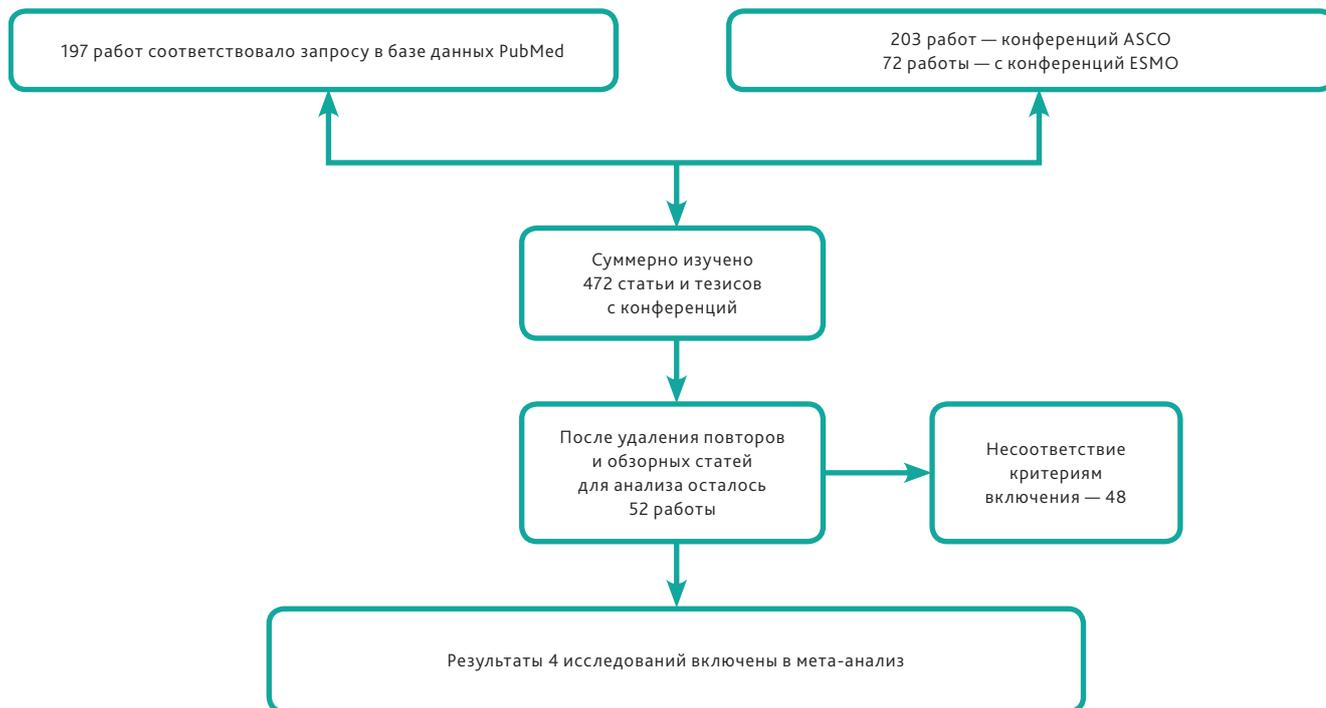


Рисунок 1. Диаграмма отбора исследований для мета-анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В мета-анализ работ, в которых проводилось сравнение химиотерапии с или без антиангиогенных препаратов у пациентов с метастатическим раком толстой кишки и мутацией в гене *BRAF* вошли 4 работы: в 3 исследованиях доложены данные по ВБП, в 4 — данные по ОВ. Исключе-

ны из анализа работы по последующим линиям лечения в исследовании TRIBE и пациентам, которые не получали бевацизумаб в исследовании TRIBE2 (рис. 1, табл. 1). Всего в совокупный анализ включены данные 120 пациентов с мутацией *BRAF* (65 (54%) больным проводилась комбинация химиотерапии с антиангиогенным препаратом и 55 (46%) пациентам — только химиотерапия).

Характеристика исследований представлена в табл. 1.

Таблица 1. Характеристика исследований, вошедших в мета-анализ

| Исследование [ссылка] | Дизайн исследования | Число больных с <i>mBRAF</i> , которым проводилась антиангиогенная терапия | Число больных с <i>mBRAF</i> , которым проводилась только химиотерапия | ВБП (ОР, 95% ДИ) | ОВ (ОР, 95% ДИ) |
|-----------------------|--|--|--|-------------------|--------------------|
| AVF2107 g [9] | Проспективное, рандомизированное III фазы (IFL + бевацизумаб против IFL) | 7 | 3 | – | 0,11 (0,01–1,06) |
| AGITG MAX [10] | Проспективное, рандомизированное III фазы (капецитабин + бевацизумаб против капецитабин) | 22 | 11 | 0,86 (0,37–1,95) | 0,67 (0,29–1,5) |
| VELOUR [3] | Проспективное, рандомизированное III фазы (FOLFIRI + афлиберцепт против FOLFIRI + плацебо) | 16 | 20 | 0,589 (0,22–1,58) | 0,416 (0,158–1,09) |
| RAISE [17] | Проспективное, рандомизированное III фазы (FOLFIRI + рамуцирумаб против FOLFIRI + плацебо) | 20 | 21 | 0,55 (0,28–1,08) | 0,54 (0,25–1,13) |

* ВБП — выживаемость без прогрессирования;
 ОВ — общая выживаемость;

ДИ — доверительный интервал;
 ОР — отношение рисков

Обзор исследований

В исследовании AVF2107 g проводилось сравнение эффективности и переносимости комбинации IFL с бевацизумабом против IFL с плацебо в первой линии терапии метастатического рака толстой кишки. Всего было рандомизировано 813 пациентов. Добавление бевацизумаба во всей популяции пациентов значимо увеличило медиану ОВ –20,3 против 15,6 месяцев в группе плацебо (ОР 0,66, $p < 0,001$), ВБП — 10,6 против 6,2 месяцев (ОР 0,54, $p < 0,001$) и частоту ОЭ (44,8% против 34,8%, $p = 0,004$) [15]. Исследователям удалось провести мутационный анализ опухолевого материала у 267 пациентов (32,8%). У 14 больных была выявлена мутация в гене *BRAF* (в 15 экзоне), данные по выживаемости были доступны только у 10 пациентов. В группе с бевацизумабом отмечено статистически незначимое увеличение медианы ОВ (15,93 против 7,95 месяцев, ОР 0,11, 95% ДИ 0,01–1,06) [9].

В исследовании AGITG MAX пациенты с метастатическим раком толстой кишки ($n = 471$) были рандомизированы на 3 группы: капецитабин в монорежиме, капецитабин с бевацизумабом и комбинация капецитабина, митомицина С и бевацизумаба. Авторы работы достигли значимого увеличения ОВ и ВБП при добавлении бевацизумаба. Мутационный статус удалось определить у 315 больных (66,9%), из них у 33 пациентов выявлена мутация в гене *BRAF*. Медиана ВБП в группе монотерапии капецитабином составила 2,5 месяца против 5,5 месяца в группах с бевацизумабом (ОР 0,86, 95% ДИ 0,37–1,95). Аналогичные результаты были получены и в отношении ОВ: 6,3 против 9,2 месяцев, соответственно (ОР 0,67, 95% ДИ 0,29–1,53) [10].

В исследовании VELOUR было рандомизировано 1226 пациентов с метастатическим раком толстой кишки и прогрессированием после первой линии лечения с включением оксалиплатина и фторпиримидинов (треть больных ранее получали бевацизумаб) в группы FOLFIRI с афлиберцептом и FOLFIRI с плацебо. Добавление антиангиогенного препарата значимо увеличило ОВ (ОР 0,817, 95% ДИ 0,713–0,937), ВБП (ОР 0,758, 95% ДИ 0,661–0,869) и частоту ОЭ (19,8% против 11,1%). Анализ биомаркеров проведен у 482 пациентов (39,3%). В исследование было включено 36 больных с мутацией в гене *BRAF* (все пациенты имели мутацию V600E). В этой подгруппе больных добавление афлиберцепта незначимо увеличивало ВБП (медиана: 5,5 против 2,2 месяцев, ОР 0,55, 95% ДИ 0,28–1,08) и ОВ (медиана: 10,3 против 5,5 месяцев, ОР 0,416, 95% ДИ 0,158–1,09) [3].

В исследование RAISE было включено 1072 пациента с метастатическим раком толстой кишки и прогрессированием после первой линии терапии с включением оксалиплатина, фторпиримидинов и бевацизумаба. Больные были рандомизированы в группы FOLFIRI с рамудирумабом и FOLFIRI с плацебо. В общей популяции добавление анти-VEGFR2 антитела значимо увеличивало ВБП (0,793, 95% ДИ 0,697–0,903), ОВ (ОР 0,844, 95% ДИ 0,73–0,976), но не частоту ОЭ (13,4% против 12,5%) [16]. Анализ мута-

ционного статуса выполнен у 912 больных (85%) — мутация V600E в гене *BRAF* выявлена у 41 пациента. Медиана ОВ в группе с рамудирумабом при мутации составила 9,0 месяцев против 4,2 месяцев в группе плацебо (ОР 0,54, 95% ДИ 0,25–1,13), аналогичные результаты получены и в отношении ВБП: 5,7 против 2,7 месяцев (ОР 0,55, 95% ДИ 0,28–1,08) [17].

Результаты мета-анализа

Тест на однородность результатов исследований, включенных в мета-анализ в отношении ОВ, показал отсутствие различий — $p = 0,54$ ($I^2 = 0\%$). При этом отмечено улучшение ОВ в группе с антиангиогенными препаратами (ОР 0,51, 95% ДИ 0,32–0,82; $p = 0,005$; 4 исследования, рис. 2).

Тест на однородность результатов исследований, включенных в мета-анализ в отношении ВБП, показал отсутствие значимых различий — $p = 0,7$ ($I^2 = 0\%$). При этом также отмечено улучшение показателей ВБП в группе с антиангиогенной терапией (ОР 0,64, 95% ДИ 0,4–1,02; $p = 0,06$; 3 исследования, рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного мета-анализа доказывают эффективность добавления анти-ангиогенных препаратов (бевацизумаба, афлиберцепта, рамудирумаба) к химиотерапии у больных метастатическим раком толстой кишки с мутацией в гене *BRAF*.

В наш анализ были включены исследования, касающиеся только первой и второй линий, однако имеются положительные данные об эффективности бевацизумаба в сочетании с капецитабином и в поддерживающей терапии после завершения индукционного этапа первой линии с включением бевацизумаба у пациентов с мутацией в гене *BRAF* [18].

Ранее был проведен совместный анализ данных пациентов с мутацией в гене *BRAF* из исследований VELOUR и RAISE. Авторы дополнительно добавили к исследуемой популяции пациентов, которым проводилась вторая линия с или без бевацизумаба после прогрессирования и в исследовании TRIBE и TRIBE2. Из последних 2 работ в анализ включено 52 пациента, 46 из них проводилась антиангиогенная терапия и 6 — только химиотерапия. Как и в нашей работе, авторы показали, что добавление антиангиогенного препарата ко второй линии химиотерапии значимо увеличивает ОВ (ОР 0,5, 95% ДИ 0,29–0,85). Но поскольку эти пациенты из исследований TRIBE и TRIBE2, по сути, были из нерандомизированной части исследований, данная работа в наш анализ не вошла. Кроме этого, нами показано, что добавление антиангиогенной терапии эффективно при мутации в гене *BRAF* в любой линии терапии.

Обзоры и аналитика

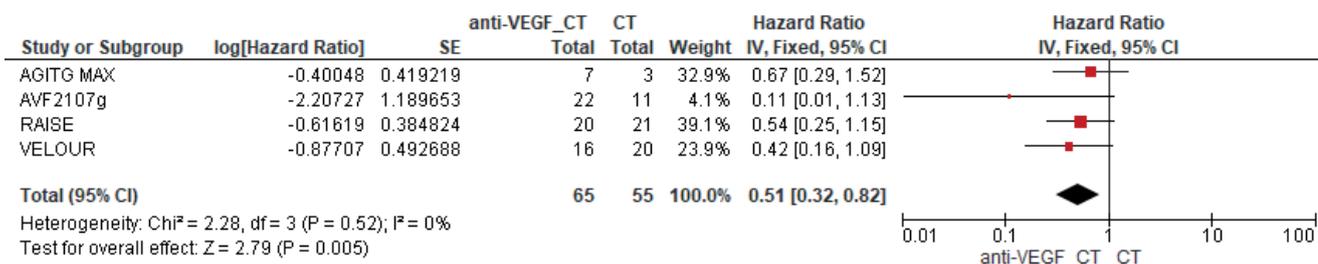


Рисунок 2. Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение ОБ пациентов с *mBRAF* в зависимости режима терапии (4 исследования).

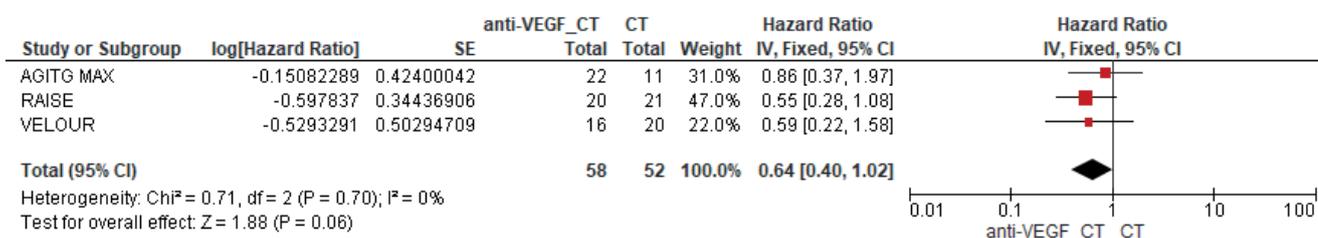


Рисунок 3. Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение ВБП пациентов с *mBRAF* в зависимости режима терапии (3 исследования).

Роль регорафениба (тирозинкиназный ингибитор, который также блокирует и рецепторы к VEGF), в 3 и последующих линиях рака толстой кишки с мутацией в гене *BRAF* противоречива. Если в регистрационном исследовании III фазы CORRECT по сравнению регорафениба и плацебо эффект тирозинкиназного ингибитора реализовался независимо от мутационного статуса [19], то в исследовании PREVIUM авторам не удалось улучшить результаты 6-месячной ВБП при назначении регорафениба при прогрессировании на режиме FOLFOXIRI с бевацизумабом с мутациями в генах *RAS* или *BRAF* [20].

Следует отметить, что во второй линии терапии при мутации в гене *BRAF* оптимально назначать комбинации *BRAF* ингибитора и анти-EGFR антител с или без ингибиторов MEK. Именно такие комбинации определили увеличение ВБП и ОБ в сравнении с режимами терапии с включением иринотекана и цетуксимаба в проспективном исследовании III фазы BEACON [22]. Однако данный подход не сравнивался с комбинацией FOLFIRI и антиангиогенной терапии, а проводили сравнении с менее эффективной при данной мутации комбинаций иринотекан-содержащей химиотерапии и цетуксимаба.

Недостатком нашей работы является небольшое число исследований и больных, вошедших в анализ. Тем

не менее, мы заведомо ограничились исключительно проспективными рандомизированными исследованиями 3 фазы, в которых сравнивались бы режимы химиотерапии и химиотерапии с антиангиогенными препаратами в первой и во второй линиях, то есть попытались выделить наиболее однородную популяцию пациентов. Кроме этого, возможно, эффект антиангиогенной терапии реализуется за счет насыщения популяции больных с мутацией в гене *BRAF*, случаями микросателлитной нестабильности высокого уровня. В последнем случае комбинации с бевацизумабом также показывают наилучшие результаты [21]. К сожалению, во всех работах, включенных в анализ, такого подгруппового анализа не проводилось.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комбинация химиотерапии с антиангиогенными препаратами в первой или во второй линиях терапии улучшает ВБП и ОБ у больных с метастатическим раком толстой кишки и мутацией в гене *BRAF*. Необходимо проведение проспективных рандомизированных исследований в данной популяции больных для определения оптимального режима первой и второй линий терапии.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Михаил Ю. Федянин, д. м. н., старший научный сотрудник онкологического отделения лекарственного лечения (химиотерапевтического) № 2, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, кафедра онкологии и гематологии ФНМО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия, e-mail: fedianinmu@mail.ru

Елизавета М. Полянская, аспирант онкологического отделения лекарственного лечения (химиотерапевтического) № 2, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: lazimira@mail.ru

Хеда Х.-М. Эльснукеева, аспирант онкологического отделения лекарственного лечения (химиотерапевтического) № 2, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: elsnukaeva1992@mail.ru

Алексей А. Трякин, д. м. н., главный научный сотрудник онкологического отделения лекарственного лечения (химиотерапевтического) № 2, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, заведующий отделением дневного стационара по онкологическому профилю, ГБУЗ «Московский Клинический Научный Центр имени А.С. Логинова ДЗМ», Москва, Россия, доцент кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа, Республика Башкортостан, e-mail: atryakin@mail.ru

Илья А. Покатаев, к. м. н., руководитель центра химиотерапии ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1» ДЗМ, Москва, Россия, e-mail: pokia@mail.ru

Екатерина О. Игнатова, к. м. н., научный сотрудник онкологического отделения лекарственного лечения (химиотерапевтического) № 2, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: md.ignatova@gmail.com

Юрий С. Сергеев, к. м. н., доцент кафедры онкологии института клинической медицины ФГАУ ВО Первый МГМУ им И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Анатолий А. Буланов, д. м. н., старший научный сотрудник онкологического отделения лекарственного лечения (химиотерапевтического) № 2, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: a_bulanov@mail.ru

Сергей А. Тюляндин, проф., д. м. н., заведующий онкологическим отделением лекарственного лечения (химиотерапевтического) № 2, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: stjulandin@gmail.com

DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-2-3

For citation: Fedyanin M. Yu., Polyanskaya E. M., Elsnukaeva H. H. M., Tryakin A. A., Pokataev I. A. et al. Is it necessary to add anti-angiogenic therapy to chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer and *BRAF* mutation? The systematic review and meta-analysis results. *Malignant Tumours*. 2020; 10 (2) : 3 (In Russ)

IS IT NECESSARY TO ADD ANTI-ANGIOGENIC THERAPY TO CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH METASTATIC COLORECTAL CANCER AND *BRAF* MUTATION? THE SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS RESULTS

M. Yu. Fedyanin^{1,2}, Polyanskaya E. M.¹, Elsnukaeva H. H. M.¹, Tryakin A. A.^{1,3,4}, Pokataev I. A.⁵, E. O. Ignatova¹, U. S. Sergeev⁶, A. A. Bulanov¹, S. A. Tjulandin¹

1. N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

2. Peoples Friendship University of Russia, Moscow, Russia

3. A. S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center of the Department of Health of the City of Moscow, Moscow, Russia

4. Bashkir State Medical University, Ufa, Republic of Bashkortostan

5. City Clinical Oncological Hospital № 1, Moscow, Russia

6. I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Introduction: targeted anti-angiogenic drugs are the integral component of systemic therapy for metastatic colorectal cancer. To date, there have been no prospective studies that would directly answer the question of the need to add anti-angiogenic agents to chemotherapy for *BRAF*-mutated metastatic colorectal cancer. We performed a systematic review and meta-analysis to evaluate the efficacy of adding anti-angiogenic therapy to chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer harboring a mutation in the *BRAF* gene.

Materials and methods: We searched for articles and abstracts in the PubMed, ASCO and ESMO databases, published before September 2020 and containing information on the results of prospective randomized trials comparing the combination of anti-angiogenic agents (bevacizumab, aflibercept or ramucirumab) in the first- or second-line therapy for metastatic colorectal cancer, which indicate the efficacy depending on the presence of mutations in the *BRAF* gene. The primary endpoint was the risk ratio (RR) for progression or death with a 95% confidence interval (95% CI). The meta-analysis was carried out using the Review Manager, version 5.3.

Results: 4 studies met the selection criteria (AVF2107 g, AGITG MAX, VELOR and RAISE), which included data from 120 patients with the *BRAF* mutation, 65 (54%) patients received a combination of chemotherapy with an anti-angiogenic agent, and 55 (46%) patients received only chemotherapy. The meta-analysis showed improved progression-free survival (RR 0.64, 95% CI 0.4–1.02; $p = 0.06$; $I^2 = 0\%$, p for heterogeneity = 0.7; 3 studies) and overall survival (RR 0.51, 95% CI 0.32–0.82; $p = 0.005$; $I^2 = 0\%$, p for heterogeneity = 0.54; 4 studies) in the group treated with anti-angiogenic agents.

Conclusions: the combination of chemotherapy with anti-angiogenic agents in the first-or second-line therapy improves progression-free survival and overall survival in patients with *BRAF*-mutated metastatic colorectal cancer. Prospective randomized trials in this patient population are needed to determine the optimal first-line treatment regimen.

Key words: colon cancer, *mBRAF*, antiangiogenic therapy, bevacizumab, aflibercept, ramucirumab, chemotherapy.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Mikhail Yu. Fedyanin, MD, PhD, DSc, Senior Researcher, Oncology Department of Drug Therapy (Chemotherapy) No. 2, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Department of Oncology and Hematology, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia, e-mail: fedianinmu@mail.ru

Polyanskaya M. Elizaveta, Postgraduate Student Breast Cancer Department of Drug Therapy (Chemotherapy) No. 2, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: lazimira@mail.ru

Heda H.-M. Elsnukaeva, Postgraduate Student Breast Cancer Department of Drug Therapy (Chemotherapy) No. 2, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: elsnukaeva1992@mail.ru

Alexey A. Tryakin, MD, PhD, DSc, Chief Researcher, Oncology Department of Drug Therapy (Chemotherapy) No. 2, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Head of the Department of Oncological Day Hospital, A. S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia, Associate Professor of the Department of Oncology with courses oncology and pathological anatomy, Bashkir State Medical University, Ufa, Republic of Bashkortostan, e-mail: atryakin@mail.ru

Ilia A. Pokataev, MD, PhD, Head of the Chemotherapy Center, City Clinical Oncological Hospital № 1, Moscow, Russia, e-mail: pokia@mail.ru

Ekaterina O. Ignatova, MD, PhD, Researcher at Department, Oncology Department of Drug Therapy (Chemotherapy) No. 2, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: md.ignatova@gmail.com

Urii S. Sergeev, MD, PhD, Associate Professor, Department of Oncology, Institute of Clinical Medicine, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Anatoly A. Bulanov, MD, PhD, DSc, Senior Researcher, Oncology Department of Drug Therapy (Chemotherapy) No. 2, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: a_bulanov@mail.ru

Sergei A. Tjulandin, MD, PhD, DSc, Prof., Head of the Oncology Department, of Drug Therapy (Chemotherapy) No. 2, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: stjulandin@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCE

1. Cao D, Zheng Y, Xu H, Ge W, Xu X. Bevacizumab improves survival in metastatic colorectal cancer patients with primary tumor resection: A meta-analysis. *Sci Rep*. 2019 Dec 30;9(1):20326. doi: 10.1038/s41598-019-56528-2.
2. Федянин М.Ю., Трякин А.А., Тюляндин С.А. Метаанализ исследований по оценке эффективности продолжения применения антиангиогенных препаратов во 2-й линии терапии больных метастатическим раком толстой кишки в зависимости от мутационного статуса гена *KRAS*. *Тазовая хирургия и онкология*. 2018;8(2):38-45. <https://doi.org/10.17650/2220-3478-2018-8-2-38-45>.
3. Wirapati P, Pomella V, Vandenbosch B, et al. VELOUR trial biomarkers update: Impact of *RAS*, *BRAF*, and sidedness on aflibercept activity. *J Clin Oncol* 2017;35(Suppl 15):3538. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.3538.
4. Obermannová R., Van Cutsem E., Yoshino T. et al. Subgroup analysis in RAISE: a randomized, double-blind phase III study of irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil (FOLFIRI) plus ramucirumab or placebo in patients with metastatic colorectal carcinoma progression. *Ann Oncol* 2016;27(11):2082–90. PMID: 27573561. DOI: 10.1093/annonc/mdw402.
5. E Van Cutsem, A Cervantes, B Nordlinger, D Arnold, ESMO Guidelines Working Group. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014 Sep;25 Suppl 3:iii1-9. doi: 10.1093/annonc/mdu260.

6. Fedyanin M, Achkacov S, Bolotina L, Gladkov O, Glebovskaya V, Gordeev S, Karachun A, Kozlov N, Lubchenko L, Malihovs O, Mamedly Z, Petrov A, Podlujny D, Procenko S, Rykov I, Sidorov D, Tryakin A, Tzukanov A, Shelygin U. Practice guidelines for the treatment of colon and rectosigmoid junction cancer. Malignant tumors: Practical Guidelines RUSSCO. 2019;3s2(9):324–364. (in Russ). DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-324-364
7. Rak J, Mitsuhashi Y, Sheehan C, Tamir A, Vilorio-Petit A, Filmus J, Mansour SJ, Ahn NG, Kerbel RS. Oncogenes and tumor angiogenesis: Differential modes of vascular endothelial growth factor up-regulation in ras-transformed epithelial cells and fibroblasts. *Cancer Res.* 2000, 60, 490–498.
8. Lago NM, Rúa MC, Vazquez EB, et al. What is the role of the anti-angiogenic therapy in *BRAF* (V600E) mutant metastatic colorectal cancer patients in a real-world setting? *Journal of Clinical Oncology.* 2019; 37, no. 4_suppl: 620-620. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.4_suppl.620.
9. Ince WL, Jubb AM, Holden SN, Holmgren EB, Tobin P, Sridhar M, Hurwitz HI, Kabbinavar F, Novotny WF, Hillan KJ, et al. Association of K-Ras, B-Raf, and p53 status with the treatment effect of bevacizumab. *J. Natl. Cancer Inst.* 2005, 97, 981–989.
10. Price TJ, Hardingham JE, Lee CK, Weickhardt A, Townsend AR, Wrin JW, Chua A, Shivasami A, Cummins MM, Murone C, et al. Impact of *KRAS* and *BRAF* gene mutation status on outcomes from the phase III AGITG MAX trial of capecitabine alone or in combination with bevacizumab and mitomycin in advanced colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2011, 29, 2675–2682.
11. Loupakis F, Cremolini C, Salvatore L, Masi G, Sensi E, Schirripa M, Michelucci A, Pfanner E, Brunetti I, Lupi C, Antoniotti C, Bergamo F, Lonardi S, Zagonel V, Simi P, Fontanini G, Falcone A. FOLFOXIRI plus bevacizumab as firstline treatment in *BRAF* mutant metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2014 Jan;50(1):57–63. doi: 10.1016/j.ejca.2013.08.024.
12. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, Lupi C, Sensi E, Lonardi S, Mezi S, Tomasello G, Ronzoni M, Zaniboni A, Tonini G, Carlomagno C, Allegrini G, Chiara S, D'Amico M, Granetto C, Cazzaniga M, Boni L, Fontanini G, Falcone A. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol.* 2015 Oct;16(13):1306-15. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00122-9.
13. Fedyanin M, Polyanskaya E, Elsnukaeva H, Tryakin A, Pokataev I, Tjulandin S. FOLFOXIRI versus FOLFOX or FOLFIRI with targeted therapy in patients with mutant *BRAF* metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol.* Volume 31, SUPPLEMENT 4, S439-S440. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.577>.
14. Cremolini C, Antoniotti C, Stein A, Bendell J, Gruenberger T, Rossini D, Masi G, Ongaro E, Hurwitz H, Falcone A, Schmoll HJ and Di Maio M. Individual patient data meta-analysis of FOLFOXIRI plus bevacizumab versus doublets plus bevacizumab as initial therapy of unresectable metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2020 Aug 20;JCO2001225. doi: 10.1200/JCO.20.01225.
15. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 2335 – 42.
16. Taberero J, Yoshino T, Cohn AL, Obermannova R, Bodoky G, Garcia-Carbonero R, Ciuleanu TE, Portnoy DC, Van Cutsem E, Grothey A, Prausová J, Garcia-Alfonso P, Yamazaki K, Clingan PR, Lonardi S, Kim TW, Simms L, Chang SC, Nasroulah F, RAISE Study Investigators. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015 May;16(5):499-508. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70127-0.
17. Yoshino T, Portnoy DC, Obermannová R, Bodoky G, Prausová J, Garcia-Carbonero R, Ciuleanu T, García-Alfonso P, Cohn AL, Van Cutsem E, Yamazaki K, Lonardi S, Muro K, Kim TW, Yamaguchi K, Grothey A, O'Connor J, Taieb J, Wijayawardana SR, Hozak RR, Nasroulah F, Taberero J. Biomarker analysis beyond angiogenesis: RAS/RAF mutation status, tumour sidedness, and second-line ramucirumab efficacy in patients with metastatic colorectal carcinoma from RAISE—a global phase III study *Ann Oncol.* 2019 Jan 1;30(1):124-131. doi: 10.1093/annonc/mdy461.
18. Goey KKH <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28911067/> - affiliation-1, Elias SG, van Tinteren H, Laclé MM, Willems SM, Offerhaus GJA, de Leng WWJ, Strengman E, Ten Tije AJ, Creemers GJM <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28911067/> - affiliation-6, van der Velden A, de Jongh FE, Erdkamp FLG, Tanis BC, Punt CJA, Koopman M. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab versus observation in metastatic colorectal cancer: updated results and molecular subgroup analyses of the phase 3 CAIRO3 study. *Ann Oncol.* 2017 Sep 1;28(9):2128-2134. doi: 10.1093/annonc/mdx322.
19. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): An international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013;381:303–312.

Обзоры и аналитика

20. García-Alfonso P, Benavides M, Falcó E, Muñoz A, Gómez A, Sastre J, Rivera F, Montagut C, Salgado M, López-Ladrón A, López R, de Mena IR, Durán G, Aranda E, Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors (TTD). Single-Agent Regorafenib in Metastatic Colorectal Cancer Patients with Any *RAS* or *BRAF* Mutation Previously Treated with FOLFOXIRI plus Bevacizumab (PREVIUM Trial). *Oncologist* 2018 Nov;23(11):1271-e128. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0316.
21. Innocenti F, Ou FS, Qu X, Zemla TJ, Niedzwiecki D, Tam R, Mahajan S, Goldberg RM, Bertagnolli MM, Blanke CD, et al. Mutational analysis of patients with colorectal cancer in CALGB/SWOG 80405 identifies new roles of microsatellite instability and tumor mutational burden for patient outcome. *J. Clin. Oncol.* 2019, 37, 1217–1227.
22. Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, Van Cutsem E, Desai J, Yoshino T, Wasan H, Ciardiello F, Loupakis F, Hong Y.S, et al. Encorafenib, binimetinib, and cetuximab in *BRAF* V600E-mutated colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2019, 381, 1632–1643.

DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-2-4

Цитирование: Фролова М.А., Глазкова Е.В., Петровский А.В., Крохина О.В., Стенина М.Б., Тюляндин С.А. Роль неoadъювантного подхода в лечении первично операбельного HER2-позитивного рака молочной железы. Злокачественные опухоли. 2020; 10 (2) : 4

РОЛЬ НЕОАДЪЮВАНТНОГО ПОДХОДА В ЛЕЧЕНИИ ПЕРВИЧНО ОПЕРАБЕЛЬНОГО HER2-ПОЗИТИВНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

М.А. Фролова, Е.В. Глазкова, А.В. Петровский, О.В. Крохина, М.Б. Стенина, С.А. Тюляндин

ФГУБ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме: Неoadъювантная системная терапия является важной составляющей комплексного лечения первично операбельного HER2-позитивного рака молочной железы (PMЖ). В связи с этим чрезвычайно важным представляется поиск факторов, предсказывающих эффективность лечения, а также оптимальной системы оценки ответа опухоли. В исследовании проведен анализ факторов, предсказывающих достижение полной патоморфологической регрессии (пПР) при люминальном и нелюминальном HER2-позитивных подтипах. Морфологическая оценка ответа опухоли на лечение проводилась по системе RCB, также изучены дополнительные характеристики резидуальной опухоли. Показано, что комплексная оценка, включающая систему RCB и уровень Ki67, позволяет разделить больных на прогностические группы и индивидуализировать тактику адъювантной терапии.

Ключевые слова: неoadъювантный подход, HER2-позитивный рак молочной железы.

PMЖ с гиперэкспрессией HER2/neu составляет порядка 20–30% среди всех подтипов и характеризуется высокой пролиферативной активностью и агрессивным течением. С молекулярной точки зрения различают как минимум 2 основных подтипа с гиперэкспрессией HER2 (HER2-обогащенный и люминальный В), которые могут отличаться по прогнозу и чувствительности к терапии. С клинической точки зрения к HER2-обогащенному подтипу можно отнести большинство HER2-позитивных опухолей, отрицательных по РЭ и РП. К люминальному В подтипу формально относят HER2-позитивные опухоли, положительные по рецепторам эстрогена (РЭ) и/или рецепторам прогестерона (РП), хотя при молекулярном анализе гормонозависимые HER2-позитивные опухоли практически равномерно подразделяются на 4 подтипа: HER2-обогащенный (33%), люминальный А (30%), люминальный В (15%) и normal like (21%) подтипы. Гормонозависимые опухоли составляют примерно половину всех HER2-позитивных опухолей (56%) [1].

Частота достижения пПР при HER2-позитивных опухолях высока и существенным образом коррелирует с отдаленными результатами лечения, особенно при рецептор-отрицательных опухолях. Так, в анализе CTNeoBC было показано, что при достижении пПР HR в отношении БРВ при рецептор-отрицательных опухолях составляет 0,25, в то время как при рецептор-положительных — 0,58 [2].

Анти-HER2-терапия является неотъемлемой составляющей неoadъювантной (НА) терапии HER2-позитивного PMЖ. Долгое время стандартными НА-режимами являлись последовательные антрациклин/таксан-содержащие режимы, где ко второму, таксановому, этапу добавляет-

ся трастузумаб, либо безантрациклиновый режим TCH (доцетаксел/карбоплатин/трастузумаб). Последующие попытки увеличения частоты пПР при HER2-позитивных опухолях связаны с добавлением к стандартным схемам лечения второго анти-HER2-направленного препарата, а именно лапатиниба или пертузумаба. В исследовании III фазы NeoALTTO с участием 455 больных добавление лапатиниба к комбинации трастузумаба и паклитаксела привело к увеличению частоты пПР с 27,6% до 46,8% ($p=0,0007$) [3]. Это исследование одним из первых показало, что частота достижения пПР и ее влияние на выживаемость существенно различаются при HER2-позитивных гормонозависимых опухолях и опухолях, отрицательных по рецепторному статусу. Так, при рецептор-отрицательных опухолях частота пПР в комбинированной группе составила 61,3% по сравнению с 36,5% в группе трастузумаба ($p=0,002$). При гормонозависимых опухолях добавление лапатиниба также приводило к значимому увеличению пПР — 41,6% против 22,7% ($p=0,013$), однако частота ее достижения была существенно ниже. Была продемонстрирована связь между пПР и выживаемостью, но различия были значимы только при рецептор-отрицательных опухолях. Таким образом, достижение пПР имеет разное прогностическое значение в зависимости от рецепторного статуса опухоли. Становится очевидным, что HER2-позитивные гормонозависимые опухоли и HER2-позитивные опухоли с отрицательными рецепторами стероидных гормонов являются самостоятельными заболеваниями с различной чувствительностью к терапии и разным прогнозом, дальнейшие клинические исследования для них необходимо планировать отдельно.

Собственные исследования

В исследованиях NeoSphere и TRYPHAENA исследовалась значимость двойной блокады пертузумабом и трастузумабом в неоадъювантном режиме. В исследовании NeoSphere было показано, что добавление пертузумаба к терапии доцетакселом и трастузумабом приводит к увеличению частоты пПР в молочной железе и лимфоузлах с 21,5 до 39,3% (HR 0,55, $p=0,0072$) [4]. Причем наибольшие различия наблюдались у больных с рецептор-отрицательными опухолями — 63,2% в комбинированной группе против 36,8% в группе с трастузумабом (пПР в молочной железе) против 26 и 20% при гормонозависимых опухолях, соответственно.

В исследовании TRYPHAENA изучалась общая и кардиологическая безопасность двойной блокады пертузумабом и трастузумабом в сочетании со стандартными режимами ХТ антрациклинами и таксанами, а также доцетакселом в сочетании с карбоплатином [5]. Было показано, что частота побочных явлений не различалась весомо между группами и определялась в первую очередь токсичностью проводимой ХТ. Частота пПР также существенно не отличалась между группами и была достаточно высока — от 54,7% до 63,6%. В соответствии с результатами других исследований, наибольшая частота пПР наблюдалась у больных рецептор-отрицательными опухолями. Так, в группе двойной анти-HER2-блокады в сочетании с доцетакселом и карбоплатином частота пПР в молочной железе составила 81,1%. На основании этих исследований в 2013 году пертузумаб получил ускоренное одобрение от FDA для использования в неоадъювантной терапии.

Интересным представляется изучение добавления препаратов платины к стандартным антрациклин/таксан-содержащим режимам с трастузумабом для увеличения частоты пПР, особенно при рецептор-отрицательных опухолях, где есть четкая зависимость между пПР и выживаемостью. В доклинических исследованиях был показан строгий синергичный эффект между трастузумабом и комбинацией таксанов и карбоплатина [6]. Единственным рандомизированным исследованием, изучавшим эффективность добавления карбоплатина к НА ХТ с трастузумабом при HER2-позитивном РМЖ — GeparSixto. В отличие от тройного негативного подтипа, при котором наблюдалось увеличение частоты пПР при добавлении карбоплатина к НА-терапии, при HER2-позитивном подтипе такого увеличения отмечено не было. Частота пПР составила 52,9% в группе без карбоплатина и 48,9% с карбоплатином ($p=0,585$) [7]. Однако следует отметить, что в этом исследовании применялась нестандартная схема ХТ для HER2-подтипа, а именно комбинация липосомального доксорубина и паклитаксела в еженедельном режиме. Кроме того, отмечалась высокая частота редукции дозы и отмены препаратов в связи с токсичностью терапии.

В последнее время приходит понимание роли неоадъювантной терапии в определении прогноза. Так, больные с пПР имеют наилучшие показатели выживаемости. Однако, не у всех больных с резидуальной опухолью плохой прогноз. Остро встает вопрос выбора наиболее оптимальной системы оценки ответа опухоли на лечение, которая позволила бы

разделить больных на прогностические группы для определения тактики после НА-терапии, а также изучение дополнительных маркеров резидуальной опухоли.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследовании включена 71 больная HER2-позитивным подтипом РМЖ T1-2N0-1M0 стадий; пациентки получали предоперационную ХТ по одной из схем:

1. 4 курса АС (доксорубин 60 мг/м²+циклофосфамид 600 мг/м²) внутривенно капельно 1 раз в 3 недели, затем паклитаксел 80 мг/м²+трастузумаб 4 мг/кг (1-е введение), затем 2 мг/кг внутривенно капельно еженедельно 12 недель;
2. Паклитаксел 80 мг/м²+трастузумаб 4 мг/кг (1-е введение), затем 2 мг/кг внутривенно капельно еженедельно 12 недель, затем 4 курса АС +трастузумаб 6 мг/кг 1 раз в 3 недели;
3. Паклитаксел 60 мг/м²+карбоплатин АUC2+трастузумаб 4 мг/кг (1-е введение), затем 2 мг/кг внутривенно капельно еженедельно 12 недель, затем 4 курса АС +трастузумаб 6 мг/кг 1 раз в 3 недели (только рецептор-отрицательные опухоли).

В таблице 1 представлена характеристика больных. Медиана возраста составила 42 года, 60% больных имели опухоли 2-й степени злокачественности. Медиана Ki67 составила 49%. У 4 больных выявлены герминальные мутации

Таблица 1. Общая характеристика больных HER2-позитивным РМЖ

| Признак | n= 71 (%) |
|-----------------------------|------------|
| Возраст, медиана (диапазон) | 42 (27–68) |
| Критерий Т | |
| Т1 | 12 (17%) |
| Т2 | 59 (83%) |
| Критерий N | |
| N0 | 39 (54,9%) |
| N1 | 32 (45,1%) |
| Степень злокачественности | |
| 2 | 42 (59,2%) |
| 3 | 29 (40,8%) |
| Ki67, медиана (диапазон) | 49 (16-95) |
| Подтип | |
| Люминальный | 41 (57,7%) |
| Нелюминальный | 30 (42,3%) |
| Экспрессия AR, баллы | n= 43 |
| Есть | 43 (100%) |
| 7–8 | 36 (83,7%) |
| 5–6 | 5 (11,6%) |
| 3–4 | 2 (4,7%) |
| ИОЛ, % медиана 10% | n= 64 |
| < 30 | 46 (71,9%) |
| > 30 | 18 (28,1%) |
| Герминальные мутации | n= 52 |
| Нет | 45 (86,5%) |
| BRCA1/2 | 4 (7,7%) |
| CHEK2 | 3 (5,8%) |

в генах BRCA1/2, у 3 в гене CHEK2. У 43 пациенток определена экспрессия рецепторов андрогенов в опухоли, и во всех случаях опухоли были положительны по этому показателю, уровень экспрессии в подавляющем большинстве случаев был высокий (7–8 баллов по Allred в 83,7% случаев).

При сравнении уровня Ki67 у больных с пПР и без пПР не было выявлено статистически значимых различий, в связи с чем было принято решение по данному признаку разделять больных по медиане (50%). У 64 больных оценен уровень ИОЛ, медиана составила 10%. Был проведен ROC анализ по выявлению порогового значения уровня ИОЛ для предсказания шанса достижения пПР, который показал, что пороговым уровнем ИОЛ может считаться 30% (чувствительность 86%). 28,1% больных имели высокий (>30%) уровень ИОЛ, который в 2 раза чаще определялся при нелюминальном подтипе: 41,4% против 17,2% при люминальном ($p = 0,05$).

После окончания всего объема НА-химиотерапии больным выполнялись хирургические вмешательства различного объема.

Ответ опухоли на лечение оценивался по системе RCB (residual cancer burden), которая включает в себя комплексную оценку резидуальной опухоли, а именно размер ложа первичной опухоли, клеточность, количество метастатических лимфатических узлов, размер наибольшего метастаза в лимфатическом узле [8]. Эти данные обычно вносятся в специальную формулу, и в результате вычисляются индекс RCB (как непрерывная переменная) и класс RCB, имеющий 4 степени: 0, I, II, IV, где 0 соответствует пПР. Технически вычисление индекса RCB доступно в специальном калькуляторе на сайте онкологического центра MD Anderson [<http://www3.mdanderson.org/app/medcalc/index.cfm?pagename=jsconvert3>].

В качестве адъювантной терапии больным проводились введения трастузумаба суммарно до 1 года (с учетом неоадъювантной терапии) и гормонотерапия при гормонозависимых опухолях в стандартном объеме. Медиана времени наблюдения составила 38,2 месяца (17,5–93,1 месяца).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Оценка по RCB проведена у 71 прооперированной больной. Частота достижения полной патоморфологической регрессии или RCB0 составила 53%, частота достижения RCB0+1 — 74,6%.

При однофакторном анализе признаков, влияющих на достижение RCB0 во всей группе больных, тенденцию к статистической значимости показали подтип опухоли и уровень ИОЛ. Так, при люминальном подтипе частота RCB0 составила 43,9% против 66,7% при нелюминальном ($p = 0,09$). При уровне ИОЛ $\geq 30\%$ частота RCB0 составила 72,2% против 47,8% при низком уровне (<30%) ($p = 0,09$). Достижение RCB0+1 также чаще наблюдалось при нелюминальном подтипе: 86,7% против 65,8% при люминальном

($p = 0,05$). Достоверное влияние на достижение RCB0+1 оказывала степень злокачественности опухоли (93,1% при 3 степени и 61,9% при 2, $p = 0,004$).

Факторы, влияющие на достижение RCB0 при люминальном и нелюминальном HER2-позитивном подтипе

Мы провели анализ влияния различных клиничко-морфологических факторов на частоту достижения RCB0 и RCB0+1 отдельно для люминального и нелюминального HER2-позитивных подтипов. Частота достижения RCB0 при нелюминальном HER2-позитивном подтипе составила 66,7%, частота RCB0+1 — 86,7%. При однофакторном анализе не было выявлено признаков, влияющих на достижение RCB0 и RCB0+1, включая добавление карбоплатина к стандартной антрациклин/таксан-содержащей ХТ.

Был проведен анализ зависимости частоты RCB0 от уровня ИОЛ и проведения платиносодержащей ХТ. Оказалось, что при высоком уровне ИОЛ ($\geq 30\%$) частота RCB0 составила 83,3% (5/6) в группе с карбоплатином против 50% (3/6) в группе без карбоплатина ($p = 0,55$). При низком уровне ИОЛ частота RCB0 не отличалась в группах с карбоплатином и без него — 60% (6/10) и 71,4% (5/7) соответственно.

Частота достижения RCB0 при люминальном HER2-позитивном подтипе составила 43,9%, частота RCB0+1 — 65,8%. При однофакторном анализе признаков, влияющих на достижение RCB0, тенденцию к статистической значимости показали такие факторы, как отсутствие экспрессии РП и высокий уровень ИОЛ. Так, при уровне экспрессии РП 7–8 баллов частота достижения RCB0 составила 33,3%, при отсутствии экспрессии — 75% ($p = 0,08$). Частота достижения RCB0 при высоком уровне ИОЛ была в 2 раза выше, чем при низком — 83,3% против 37,9% ($p = 0,07$).

Возможно, высокий уровень ИОЛ в первичной опухоли при нелюминальном подтипе отвечает за чувствительность в первую очередь к препаратам платины, при люминальном — за чувствительность к химиотерапии вообще.

Достижение RCB0+1 при люминальном подтипе чаще наблюдалось при 3 степени злокачественности опухоли — 93,1%, чем при 2 степени — 61,9% ($p = 0,06$).

Изучение характеристик резидуальной опухоли

У 33 больных не была достигнута RCB0, и у них изучались дополнительные характеристики резидуальной опухоли. Индекс пролиферации Ki67 был определен в резидуальной опухоли в 15 случаях. Медиана составила 25% (диапазон 3–70). При попарном сравнении значений Ki67 до лечения и в резидуальной опухоли имело место значимое снижение индекса пролиферации на фоне проведения НАХТ ($p = 0,02$) (рис. 1).

Уровень ИОЛ в резидуальной опухоли определен у 30 больных, медиана составила 5%. При попарном сравнении

Собственные исследования

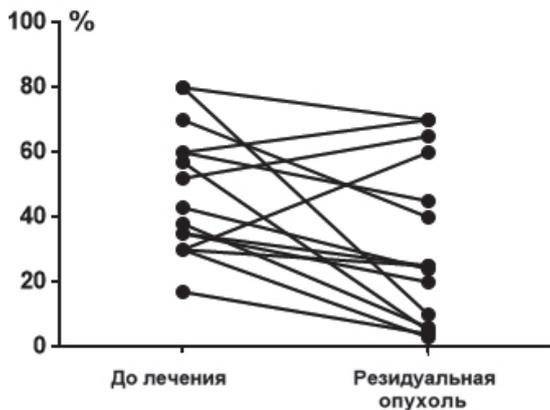


Рисунок 1. Попарное сравнение уровня Ki67 до лечения и в резидуальной опухоли при HER2-позитивном РМЖ.

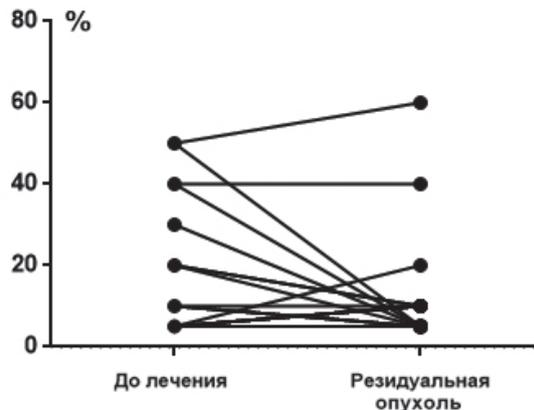


Рисунок 2. Попарное сравнение уровня ИОЛ — до лечения и в резидуальной опухоли при HER2-позитивном РМЖ.

уровня ИОЛ до лечения и в резидуальной опухоли не было выявлено значимых отличий ($p = 0,21$) (рис. 2). Высокий уровень ИОЛ в резидуальной опухоли отмечен только у 2 больных (обе с люминальным подтипом).

Оценка выживаемости

За время наблюдения прогрессирование зафиксировано у 4 больных (5,6%). Медиана времени до прогрессирования составила 24,8 месяца (диапазон 7,0–59,3 месяцев). У одной больной (с пПР) прогрессирование (метастазы в головном мозге) наступило через 1 месяц после оперативного вмешательства, возможно, субклинические метастазы уже имелись до начала лечения. Кроме этой больной, которая погибла через 9 месяцев после обнаружения метастазов, все остальные пациентки живы. Трехлетняя БРВ во всей группе составила 94,7%, 3-летняя ОВ — 98,4%. В группе люминального HER2-позитивного РМЖ 3-летняя БРВ составила 97,6%, в группе нелюминального — 91,4%.

При анализе исходных клинко-морфологических факторов ни один из них не показал статистически значимого влияния на риск рецидива. Отметим, что чаще рецидивы наблюдались при высоком ($\geq 50\%$) уровне Ki67 (8,8% про-

тив 2,7% при уровне $< 50\%$, $p = 0,34$) и экспрессии PA менее 7-8 баллов (14,3% против 8,3%, $p = 0,52$).

В связи с небольшим числом рецидивов нам не удалось выявить достоверных различий в выживаемости в зависимости от достижения и недостижения RCB0. Трехлетняя безрецидивная выживаемость (БРВ) при достижении RCB0 составила 97,4%, при отсутствии RCB0 — 91,3% (ОР 0,25, 95% ДИ 0,035 1,86, $p = 0,18$).

В то же время показатели выживаемости у больных с RCB0+I и RCBII+III имели достоверные различия. Так, трехлетняя БРВ у больных с RCB0+I составила 98,1%, при RCBII+III — 86,7 (ОР 0,86, 95% ДИ 0,09 0,79, $p = 0,03$) (рис. 3).

Выживаемость больных с RCBII+III и Ki67 $< 20\%$ была близка к выживаемости больных с RCB0+I, в то время как выживаемость при RCBII+III и Ki67 $\geq 20\%$ была достоверно хуже (100%, 98,1% и 71,4% соответственно, $p = 0,02$, рис. 4).

Нам не удалось провести анализ выживаемости в зависимости от динамики ИОЛ, так как высокий уровень ИОЛ в резидуальной опухоли отмечен только у 2 больных. Отметим, что рецидивы развились лишь у больных с уровнем ИОЛ $\leq 10\%$.

Таким образом, проведение неоадъювантной химиотерапии у больных ранним HER2-позитивным РМЖ, а также

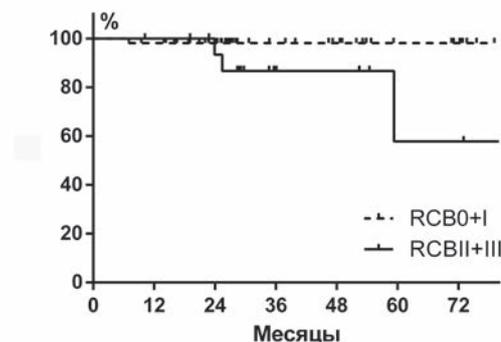


Рисунок 3. Безрецидивная выживаемость при HER2-позитивном РМЖ у больных с RCB0+I и RCBII+III.

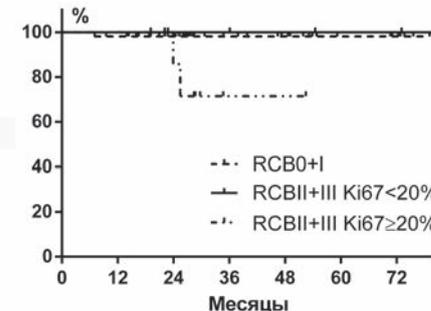


Рисунок 4. Безрецидивная выживаемость при HER2-позитивном РМЖ в зависимости от класса RCB и уровня Ki67.

оценка ответа опухоли на лечение по системе RCB позволяют разделить больных на прогностические группы. Определение в резидуальной опухоли такого параметра, как Ki67 позволяет получить дополнительную прогностическую информацию и выделить больных с неблагоприятным прогнозом для проведения адъювантной терапии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Морфологическая оценка ответа опухоли на неоадъювантную терапию в нашем исследовании проводилась по современной системе RCB, которая, в отличие от тех систем, которые используются в настоящее время, позволяет получить четкую прогностическую информацию. Так, влияние класса RCB на выживаемость было продемонстрировано в когортном исследовании MDACC LAB 98 240, включившем 823 больных РМЖ T1-3N0-1 стадий после НАХТ последовательными таксан-антрациклиновыми схемами. Оказалось, что 5-летняя БРВ больных с RCB0 и RCB1 составила 92% (95% ДИ: 86–96) и 94% (95% ДИ: 88–97), соответственно, в то время как при RCBII и III эти показатели были значительно ниже — 80% (95% ДИ: 59–82) и 58% (95% ДИ: 45–81). У больных с HER2-позитивными опухолями (203 больных), которые получали последовательные антрациклин-таксановые комбинации с трастузумабом, 5-летняя БРВ в соответствии с классами RCB составила: 95% (95% ДИ: 88–98) при 0 классе, 81% (95% ДИ: 64–90) при I, 74% (95% ДИ: 61–84) при II и 21% (95% ДИ: 5–45) при III.

Частота достижения пПР (RCB0) в нашем исследовании во всей группе больных HER2-позитивным РМЖ составила 53%. В исследовании GeparQuattro частота достижения пПР при проведении ХТ по схеме 4 курса EC, затем 4 курса доцетаксела с трастузумабом у 146 больных HER2-позитивным раком составила 32,9% [9]. Надо сказать, что 70% больных в этом исследовании имели опухоли T1-2 и 92% — N0-1 против 100% в нашем исследовании.

Одной из задач нашей работы стал поиск предиктивных маркеров эффективности НА-терапии в зависимости от экспрессии гормональных рецепторов. Как и предполагалось, частота пПР (RCB0) достоверно различалась при нелюминальном и люминальном подтипах, 66,7% и 43,9% соответственно, что полностью совпадает с литературными данными.

При нелюминальном подтипе не было обнаружено факторов, достоверно влияющих на достижение RCB0 и RCB0+I, что, по видимому, связано с их высокой частотой и относительно небольшим количеством больных. Надо отметить, что при экспрессии андрогеновых рецепторов менее 7 баллов и высоком уровне ИОЛ частота RCB0+I достигла 100%.

Мы изучали роль добавления карбоплатина к стандартной антрациклин/таксан-содержащей НАХТ при нелюминальном подтипе. В целом не было получено увеличения частоты RCB0. Однако частота RCB0 при нелюминальном подтипе была наибольшей (83,3%) при проведении

карбоплатин-содержащей ХТ и высоком уровне ИОЛ, в то время как в группе без карбоплатина частота RCB0 составила 50%, различия не достигли статистической значимости в силу небольшого количества случаев. При низком уровне ИОЛ частота RCB0 не различалась в группах с карбоплатином и без него — 60% и 71,4% соответственно. Наши данные согласуются с результатами исследования GeparSixto, где было показано, что у больных с лимфоцит-преобладающими формами опухоли добавление карбоплатина существенно повышало эффективность лечения при HER2-позитивном подтипе, частота пПР составила 78%, а в группе без карбоплатина — 50% [10].

Интересно, что при люминальном подтипе в нашем исследовании частота RCB0 была очень высокой и составила 83,3% при высоком уровне ИОЛ при проведении стандартной антрациклин/таксан-содержащей ХТ против всего 37,9% при низком уровне. Можно предположить, что высокий уровень ИОЛ играет различную роль при нелюминальном и люминальном HER2-позитивных подтипах. Так, при нелюминальном подтипе высокий уровень ИОЛ может говорить о высокой чувствительности к платиносодержащей ХТ и предпочтении назначения режима ТСН, в то время как при люминальном подтипе — о чувствительности к ХТ в принципе.

Далее мы отметили, что при люминальном подтипе частота RCB0 существенно выше при отсутствии экспрессии рецепторов прогестерона — 75%, против 33% при их высокой (7–8 баллов по Allred) экспрессии. Возможно, высокая экспрессия рецепторов прогестерона говорит о принадлежности опухоли к люминальному, а не HER2-обогащенному молекулярному подтипу и, соответственно, низкой чувствительности к ХТ.

Трехлетняя БРВ во всей группе составила 94,7%, 3-летняя ОВ — 98,4%. В группе люминального HER2-позитивного РМЖ 3-летняя БРВ была 97,6%, в группе нелюминального — 91,4%. Мы не ставили своей целью сравнение результатов по выживаемости с данными литературы, поскольку больные получали стандартные режимы НА-терапии. Кроме того, сравнения могут быть некорректны в связи с тем, что в большинстве исследований была смешанная популяция больных (ранние и местнораспространенные стадии).

Наибольший интерес представляет оценка выживаемости в зависимости от наличия резидуальной опухоли и ее характеристик. В связи с небольшим числом рецидивов нам не удалось выявить достоверных различий в выживаемости в зависимости от достижения или недостижения RCB0. Трехлетняя БРВ при достижении RCB0 составила 97,4% при отсутствии RCB0 91,3% (ОР 0,25, 95% ДИ 0,035–1,86, $p=0,18$), тогда как показатели выживаемости у больных с RCB0+I и RCBII+III имели достоверные различия. Трехлетняя БРВ у больных с RCB0+I составила 98,1%, при RCBII+III — 86,7 (ОР 0,86, 95% ДИ 0,09–0,79, $p=0,03$).

Резидуальная опухоль была изучена у 33 больных, не достигших RCB0, отмечено достоверное снижение уровня Ki67 в резидуальной опухоли после проведения НАХТ. Не

Собственные исследования

было зафиксировано изменения уровня ИОЛ по сравнению с исходным. Это связано с тем, что большинство больных с исходно высоким уровнем ИОЛ (13/18) достигли RCB0. Из 5 больных с исходно высоким уровнем ИОЛ, не достигших RCB0, у 2 он остался на прежнем уровне, у 3 — снизился.

Лишь несколько исследований изучали роль ИОЛ в резидуальной опухоли при HER2-позитивном РМЖ. В исследовании Наму (2017), изучалось значение ИОЛ в первичной и резидуальной опухоли, а также динамика изменения уровня ИОЛ [11]. Уровень ИОЛ в первичной опухоли не влиял на частоту достижения пПР. Не было обнаружено и корреляции между ИОЛ до начала лечения и выживаемостью. Авторы отметили достоверное снижение уровня ИОЛ на фоне проведения терапии. Интересно, особенностью данного исследования было то, что уровень ИОЛ определялся и у больных с пПР, и была отмечена строгая корреляция между снижением ИОЛ и достижением пПР. Поскольку в нашем исследовании высокий уровень ИОЛ в резидуальной опухоли был отмечен всего у 2 больных, мы не можем высказаться о его прогностической значимости. В обсуждаемом исследовании уровень ИОЛ >25% в резидуальной опухоли был независимым негативным прогностическим фактором в отношении безрецидивной выживаемости (HR 7,98, 95% ДИ 1,68–37,77, $p=0,009$). Авторы отмечают, что эти результаты отличаются от результатов изучения ИОЛ в резидуальной опухоли при ТН РМЖ, где высокий уровень ИОЛ коррелирует с лучшей выживаемостью (что показано и в нашем исследовании). Возможно, эти различия связаны с разными иммунологическими особенностями подтипов РМЖ и использованием трастузумаба при HER2-позитивном подтипе и требуют дальнейшего изучения.

Далее мы изучали роль индекса Ki67 в резидуальной опухоли. Оказалось, что выживаемость больных с RCBII+III и Ki67<20% была близка к выживаемости больных с RCB0+I, в то время как при RCBII+III и Ki67≥20% она была достоверно хуже (98,1%, 100% и 71,4% соответственно, $p=0,02$), что соответствует результатам, полученным при ТН подтипе. Насколько нам известно, это первое сообщение о роли Ki67 в резидуальной опухоли у больных HER2-позитивным РМЖ.

В исследовании Sheri (2015) было показано, что сочетание таких показателей, как класс RCB и Ki67 имеет большую прогностическую точность, чем каждый показатель в отдельности, 24% больных имели опухоли HER2-позитивного подтипа [12]. Однако, не сообщаются данные по выживаемости в зависимости от RCB и Ki67 отдельно для этого подтипа. Можно предположить, что низкий уровень Ki67 в резидуальной опухоли является универсальным признаком хорошего прогноза для всех подтипов, в отличие от уровня ИОЛ, как обсуждалось выше.

Разделение больных на прогностические группы в зависимости от класса RCB и дополнительных характеристик резидуальной опухоли особенно важно в свете результатов исследования KATHERINE, где больные, не достигшие пПР при проведении стандартной антрациклин/таксан или таксан-содержащей ХТ с трастузумабом, получали адъювантную терапию T-DM1 или трастузумабом [13]. Авторами было показано значимое увеличение 3-летней выживаемости без инвазивного рака при назначении 14 курсов T-DM1 по сравнению с контрольной группой. Данный подход представляется наиболее оптимальной стратегией в настоящее время. Больные с RCBII-III и высоким уровнем Ki67 могут иметь максимальный выигрыш от постНА-терапии T-DM1.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, наше исследование подтвердило, что лечение первично операбельного HER2-позитивного РМЖ должно начинаться с неоадъювантной терапии. Учитывая различные характеристики люминального и нелюминального HER2-позитивных подтипов, различную чувствительность к терапии и факторы, влияющие на ее эффективность, необходимо планировать неоадъювантные исследования для этих подтипов отдельно. Оценка ответа опухоли на лечение по системе RCB, а также дополнительные характеристики резидуальной опухоли позволяют разделить больных по прогностическим группам для индивидуализации тактики постнеоадъювантной терапии.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Мона А. Фролова, к. м. н., старший научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Елена В. Глазкова, аспирант отделения клинической фармакологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Александр В. Петровский, к. м. н., заместитель директора по образовательной деятельности ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Ольга В. Крохина, к. м. н., маммолог, хирург-онколог, старший научный сотрудник отделения реконструктивной и пластической онкохирургии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Марина Б. Стенина, д. м. н., ведущий научный сотрудник отделения клинической фармакологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Сергей А. Тюляндин, д. м. н., профессор, заместитель директора по научной работе, заведующий отделением клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия.

DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-2-4

For citation: Frolova M. A., Glazkova E. V., Petrovsky A. V., Krokhhina O. V., Stenina M. B., Tyulyandin S. A. The role of the neoadjuvant approach in the treatment of primary operable HER2-positive breast cancer. *Malignant Tumours*. 2020; 10 (2) : 4 (In Russ)

THE ROLE OF THE NEOADJUVANT APPROACH IN THE TREATMENT OF PRIMARY OPERABLE HER2-POSITIVE BREAST CANCER

M. A. Frolova, E. V. Glazkova, A. V. Petrovsky, O. V. Krokhhina, M. B. Stenina, S. A. Tyulyandin

N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Abstract: Neoadjuvant systemic therapy is an essential component of the comprehensive treatment of primary operable HER2-positive breast cancer. Therefore, it is extremely important to search for treatment efficacy predictors and optimal system for assessing tumor response to treatment. The study analyzed factors predicting pathological complete response (pCR) in patients with luminal and non-luminal HER2-positive tumor subtypes. The morphological assessment of the tumor response to treatment was carried out using the RCB system; additional characteristics of the residual tumor were studied as well. It was shown that a comprehensive assessment involving the use of the RCB system and determination of the Ki - 67 level helps to divide patients into prognostic groups and individualize the adjuvant therapy plan.

Key words: neoadjuvant approach, HER2-positive breast cancer.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Mona A. Frolova, MD, PhD, Leader Researcher at Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Elena V. Glazkova, Postgraduate Student at Department of Clinical Pharmacology N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Alexandr V. Petrovsky, MD, PhD, Deputy Director for Educational Activities N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Olga V. Krokhhina, MD, PhD, Breast Oncologist, Senior Researcher at Department of Reconstructive and Plastic Oncologic Surgery N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Marina B. Stenina, MD, PhD, DSc, Leading Researcher at Department of Clinical Pharmacology N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Sergey A. Tyulyandin, MD, PhD, DSc, Prof, Deputy Director for Research, Head of Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCE

1. Rivenbark, A.G. Molecular and cellular heterogeneity in breast cancer: challenges for personalized medicine / A.G. Riverbank, S.M. O'Connor, W.B. Coleman // *Am J Path.* — 2013. — 183(4). — P. 1113-1124.
2. Cortazar, P. Pathological complete response and long term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis / P. Cortazar, L. Zhang, M. Untch et al. // *Lancet.* — 2014. — Jul 12. — 384 (9938). — P. 164-72.
3. Baselga, J. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open label, multicentre, phase 3 trial / J. Baselga, I. Bradbury, H. Eidtmann et al. // *Lancet.* — 2012. — 379. — P. 633-40.
4. Gianni, L. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open label, phase 2 trial / L. Gianni, T. Pienkowski, Y.H. Im et al. // *Lancet Oncol.* — 2012. — 13. — P. 25-32.
5. Schneeweiss, A. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline containing and anthracycline free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA) / A. Schneeweiss, S. Chia, T. Hickish et al. // *Ann Oncol.* — 2013. — 24. — P. 2278-2284.
6. Pegram, M.D. Rational combinations of trastuzumab with chemotherapeutic drugs used in the treatment of breast cancer / M.D. Pegram, G.E. Konecny, C. O'Callaghan et al. // *J Natl Cancer Inst.* — 2004. — 96. — P. 739-49.

Собственные исследования

7. von Minckwitz, G. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial / G. von Minckwitz, A. Schneeweiss, S. Loibl et al. // *Lancet Oncol.* — 2014. — 15(7). — 747e56.
8. Symmans, W.F. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy / W.F. Symmans, F. Peintinger, C. Hatzis et al. // *J Clin Oncol.* — 2007. — Oct 1. — 25(28). — P. 4414-22.
9. Untch, M. Neoadjuvant Treatment With Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer: Results From the GeparQuattro Study / M. Untch, M. Rezai, S. Loibl et al. // *JCO.* — 2010. — Vol. 28, N 12. — April 20.
10. Denkert, C. Tumor Infiltrating Lymphocytes and Response to Neoadjuvant Chemotherapy With or Without Carboplatin in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive and Triple Negative Primary Breast Cancers / C. Denkert, G. von Minckwitz, J.C. Brase et al. // *J Clin Oncol.* — 2015. — Mar 20. — 33(9). — P. 983-91.
11. Hamy, A.S. Stromal lymphocyte infiltration after neoadjuvant chemotherapy is associated with aggressive residual disease and lower disease free survival in HER2-positive breast cancer / A.S. Hamy, J.Y. Pierga, A. Sabaila // *Ann Oncol.* — 2017. — 28. — P. 2233-2240.
12. Sheri, A. Residual proliferative cancer burden to predict longterm outcome following neoadjuvant chemotherapy / A. Sheri, I.E. Smith, S.R. Johnston // *Ann Oncol.* — 2015. — 26. — P. 75-80.
13. von Minckwitz, G. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer / G. von Minckwitz, C.S. Huang, M.S. Mano et al. // *N Engl J Med.* — 2019. — Feb 14. — 380(7). — P. 617-628.

DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-2-5

Цитирование: Бабичева Л.Г., Поддубная И.В. Роль ПЭТ в лечении В-клеточных лимфопролиферативных заболеваний в рутинной клинической практике в России. Злокачественные опухоли. 2020 ; 10 (2) : 5

РОЛЬ ПЭТ В ЛЕЧЕНИИ В-КЛЕТОЧНЫХ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В РУТИННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ В РОССИИ

Л.Г. Бабичева, И.В. Поддубная

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация:

Цель. Оценка роли позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) в диагностике и лечении В-клеточных лимфопролиферативных заболеваний (В-ЛПЗ) в российской клинической практике в период с 2014 по 2017 год.

Материалы и методы. В пострегистрационное многоцентровое исследование EQUILIBRIUM было включено 1000 пациентов в возрасте от 21 до 91 года с верифицированным диагнозом В-клеточной неходжкинской лимфомы (В-НХЛ) или хронического лимфолейкоза (ХЛЛ), получивших не менее 4 циклов ритуксимаб-содержащей терапии препаратом Ацеллбия®. Основным способом оценки распространенности заболевания, размеров и локализации поражений являлась компьютерная томография, которая проведена 76,2% пациентов. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) на том или ином этапе была проведена 324 (32,4%) пациентам: в 152 (47%) случаях — при первичной диагностике, промежуточная ПЭТ — 102 (31%) пациентам и подавляющему большинству — 310 (96%) больным — после полной программы индукционной химио-иммунотерапии.

Результаты. По данным результатов промежуточной ПЭТ полная ремиссия была достигнута у 44 (43%) из 102 пациентов, частичная ремиссия — в 53 (52%) случаях, стабилизация отмечена у 5 (5%) больных; прогрессирование среди пациентов, которым выполнялась промежуточная ПЭТ, не выявлено. Основным проявлением эффективности на этапе финальной ПЭТ-оценки среди 310 больных было достижение полной ремиссии (ПР) — в 235 (75,8%) случаях; частичная ремиссия (ЧР) зарегистрирована всего у 61 (19,7%) больного, также зарегистрировано 14 (4,5%) случаев прогрессирования заболевания. Медиана наблюдения за пациентами составила 15 месяцев (диапазон от 1 до 42 мес.). Медиана общей выживаемости (ОВ), также как и медиана бессобытийной выживаемости (БСВ), как и ожидалось, за этот период времени достигнута не была. Отмечено статистически достоверное влияние результатов промежуточной ПЭТ на БСВ ($p=0,07661$) без существенного воздействия на ОВ ($p=0,69868$). Глубина ответа, зафиксированная при финальной ПЭТ, оказалась прогностически значимым фактором как для БСВ, так и для ОВ ($p=0,00000$).

Заключение. Современным методом диагностики и оценки эффекта при В-клеточных лимфопролиферативных заболеваниях является позитронно-эмиссионная томография, которая в рутинной клинической практике выполняется лишь у 1/3 пациентов. Тем не менее, роль этого метода в оценке эффективности терапии не вызывает сомнений.

Ключевые слова: неходжкинская лимфома, ритуксимаб, ацеллбия, позитронно-эмиссионная томография, оценка эффекта.

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия особое внимание профессиональных сообществ устремлено в сторону изучения рутинной клинической практики. Эти исследования позволяют в режиме реального времени отвечать на многие клинические вопросы, включая оценку качества оказания медицинской помощи пациентам. В анализе могут использоваться не только первичные данные, возможна и ретроспективная оценка историй болезней. Подобные исследования требуют меньших затрат, но при этом имеют определенные временные ограничения.

После регистрации и внедрения биоаналога ритуксимаба (Ацеллбия®) в российскую клиническую практику появилась необходимость проведения ретроспективно-проспективного пострегистрационного исследования EQUILIBRIUM с целью изучения эффективности и безопасности препарата и его комбинаций в условиях рутинной клинической практики терапии В-клеточных лимфопролиферативных заболеваний в России. В рамках этого протокола удалось оценить частоту использования и роль оценки эффекта терапии В-НХЛ и ХЛЛ с помощью позитронно-эмиссионной томографии.

Собственные исследования

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование EQUILIBRIUM проводилось на базе 44 аккредитованных медицинских центров России и соответствовало принципам Хельсинкской декларации ВОЗ (2008), направленной на соблюдение интересов пациентов.

В исследование было включено 1000 пациентов в возрасте от 21 до 91 года с верифицированным диагнозом В-клеточной неходжкинской лимфомы (В-НХЛ) или хронического лимфолейкоза (ХЛЛ), получивших не менее 4 циклов ритуксимаб-содержащей терапии препаратом Ацеллбия®.

Среди пациентов, включенных в исследование, иммуноморфологические варианты были распределены следующим образом: хронический лимфолейкоз/лимфома из малых лимфоцитов (ХЛЛ/ЛМЛ) — 401 (40,1%) пациент, диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) и другие агрессивные лимфомы — 295 (29,5%) больных; фолликулярная лимфома (ФЛ) и другие индолентные лимфомы — 253 (25,3%); мантийноклеточная лимфома — 51 (5,1%) случай.

Основным визуальным методом оценки распространенности заболевания, размеров и локализации поражений являлась компьютерная томография, которая проведена 762 пациентам (76,2%). Позитронно-эмиссионная томография использовалась у трети больных — 324 (32,4%), еще реже выполнялась магнитно-резонансная томография — у 84 (8,4%) больных.

Данная статья посвящена роли выполнения ПЭТ у пациентов с В-клеточными лимфопролиферативными заболеваниями, которая проведена всего 324 пациентам на различных этапах: в половине случаев — 158 (49%) — при агрессивных НХЛ, 110 (34%) пациентам с индолентными НХЛ, при мантийноклеточной лимфоме — 24 (7%) и при хроническом лимфолейкозе — 32 (10%) больным (рис. 1).

Позитронно-эмиссионная томография явилась способом оценки распространенности в дебюте заболевания у 152 пациентов: более чем в половине случаев при агрессивных вариантах НХЛ (77, 50,7%), у трети больных индолентными НХЛ (51, 33,6%) и по 12 (7,9%) пациентов с мантийноклеточной лимфомой (МКЛ) и хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ). Возможность использования ПЭТ в качестве промежуточной оценки эффекта после 2–4 курсов химиотерапии была осуществлена всего 102 пациентам. По аналогии с диагностической ПЭТ чаще она применялась при аНХЛ — в 62 (60,8%) случаях, при иНХЛ — 24 (23,5%) больным, 11 пациентам (10,8%) с МКЛ и всего 5 больным (5%) с ХЛЛ (табл. 1).

Таблица 1. Частота использования ПЭТ в диагностике, промежуточной и финальной оценке эффекта при В-ЛПЗ

| ПЭТ (количество) | аНХЛ | иНХЛ | МКЛ | ХЛЛ |
|-----------------------|------------|------------|------------|-----------|
| Диагностическая (152) | 77 (50,7%) | 51 (33,6%) | 12 (7,9%) | 12 (7,9%) |
| Промежуточная (102) | 62 (60,8%) | 24 (23,5%) | 11 (10,8%) | 5 (5%) |
| Финальная (310) | 152 (49%) | 105 (34%) | 23 (7,4%) | 30 (9,6%) |

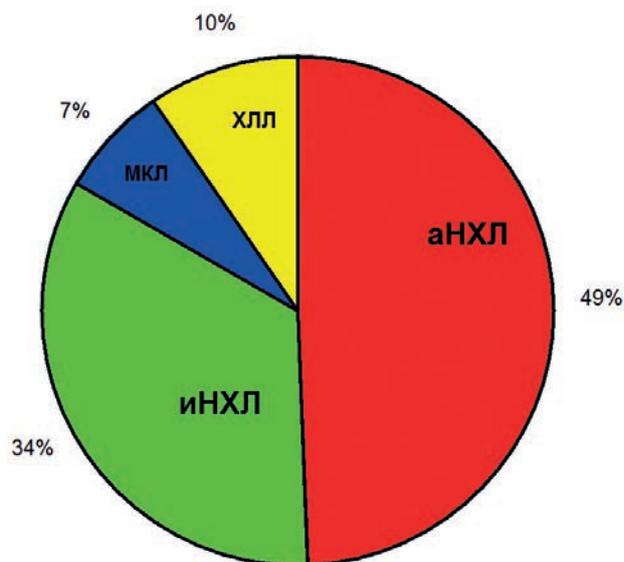


Рисунок 1. Частота выполнения ПЭТ при различных вариантах В-ЛПЗ.

После всей программы индукционной химиотерапии (6–8 курсов) проводилась финальная оценка эффективности лечения при помощи ПЭТ. Такой вариант был использован значительно чаще, чем с диагностической или с целью промежуточной оценки эффекта — 310 пациентам: почти в половине случаев 152 (49%) при аНХЛ, несколько реже — 105 (34%) при иНХЛ, а также 23 пациентам (7,4%) с МКЛ и 30 больным (9,6%) ХЛЛ (табл. 1).

НЕПОСРЕДСТВЕННАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Промежуточная оценка эффекта при помощи ПЭТ была проведена 102 пациентам после 2–4 курсов химиотерапии. В результате осуществления усредненной промежуточной оценки установлено, что основным ответом на терапию на этом этапе лечения было достижение частичной ремиссии (53 случая, 52%); полная ремиссия достигнута у 44 (43%) и стабилизация — у 5 (5%) больных.

Проведена оценка промежуточной эффективности в зависимости от варианта В-ЛПЗ: среди 62 пациентов с аНХЛ полная ремиссия, так же как и частичная ремиссия, была достигнута у равного количества пациентов — по 29 (47%), стабилизация выявлена у 4 (6%) больных. Промежуточная ПЭТ была выполнена 24 пациентам с иНХЛ, при этом в 13 (54%) случаях достигнута полная, а в 11 (46%) случаях частичная ремиссия. В группе МКЛ 10 из 11 пациентов достигли частичной ремиссии после 2–4 курсов терапии. Аналогичным образом среди 5 пациентов с ХЛЛ большинство достигли частичной ремиссии — в 3 случаях. Следует отметить, что ни в одном случае при промежуточной оценке эффекта не было выявлено прогрессирования заболевания (табл. 2).

Таблица 2. Результаты промежуточной ПЭТ при различных вариантах В-ЛПЗ

| Промежуточная ПЭТ (102) | ПР | ЧР | Стабилизация |
|-------------------------|----------|----------|--------------|
| аНХЛ (62) | 29 (47%) | 29 (47%) | 4 (6%) |
| иНХЛ (24) | 13 (54%) | 11 (46%) | – |
| МКЛ (11) | 1 | 10 | |
| ХЛЛ (5) | 1 | 3 | 1 |

По окончании всей программы химио-иммунотерапии (по завершению 6–8 курсов) 310 пациентам проводилась финальная оценка эффективности терапии, которая продемонстрировала выразительное усиление эффекта: полная ремиссия была достигнута у большинства больных — в 235 (75,8%) случаях, частичная ремиссия установлена еще у 61 (19,7%) пациента, прогрессирование выявлено у 14 (4,5%) больных. Нами проведен анализ эффективности терапии в зависимости от варианта В-ЛПЗ: финальная оценка позволила сделать вывод о значительном усилении эффекта во всех нозологических группах — полная ремиссия достигнута у 120 (79%) из 152 больных аНХЛ, в 78 (74%) из 105 случаев иНХЛ, у 20 (87%) из 23 пациентов с МКЛ и в 17 (57%) из 30 случаях ХЛЛ (табл. 3).

Несмотря на невозможность прямого сравнения данных первой/промежуточной оценки эффективности (после 2–4 курсов) и второй — финальной — оценки эффективности (после завершения всей программы индукционного лечения — 6–8 курсов химио-иммунотерапии) из-за несоответствия количества пациентов в группах, мы приводим в сводной таблице результаты обеих ПЭТ с целью установления сроков реализации эффекта терапии. Доля пациентов с полной ремиссией увеличилась на 32,8% за счет улучшения эффекта среди пациентов с частичным ответом до полного к концу всей программы лечения, при этом определенная доля пациентов со стабилизацией при промежуточном анализе перешла в группу с прогрессированием заболевания (табл. 4).

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЛУБИНЫ ОТВЕТА ПО ДАННЫМ ПЭТ

Медина прослеженности составила 15 месяцев (диапазон от 1 до 40 мес). Хотя она невелика, для оценки судьбы больных с В-клеточными лимфопролиферативными заболеваниями даже при таком сроке наблюдения можно сделать определенные заключения. Нами зарегистрировано 11 (3,4%) летальных исходов и 27 (8,33%) событий среди пациентов, которым выполнялась ПЭТ на различных этапах терапии.

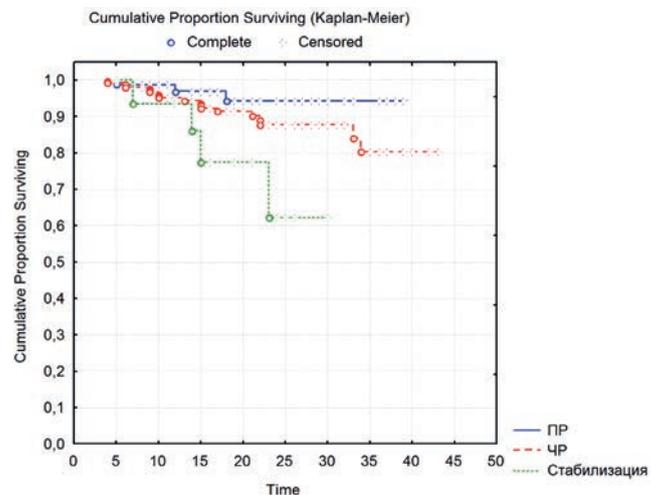
При анализе отдаленных результатов терапии методом Breslow (Generalized Wilcoxon) и построении кривых выживаемости методом Каплана–Майера выявлены статистически значимые различия в БСВ в зависимости от глубины ответа по данным промежуточной ПЭТ ($p=0,07661$) (рис. 2).

Таблица 3. Результаты финальной ПЭТ при различных вариантах В-ЛПЗ

| Промежуточная ПЭТ (310) | ПР | ЧР | Прогрессирование |
|-------------------------|-----------|----------|------------------|
| аНХЛ (152) | 120 (79%) | 25 (16%) | 7 (5%) |
| иНХЛ (105) | 78 (74%) | 22 (21%) | 5 (5%) |
| МКЛ (23) | 20 (87%) | 3 (13%) | – |
| ХЛЛ (30) | 17 (57%) | 11 (37%) | 2 (6%) |

Таблица 4. Оценка ответа и динамика эффективности терапии по данным ПЭТ

| | ПР | ЧР | Стабилизация | Прогрессирование |
|----------------------------|--------------------|-------------------|--------------|------------------|
| Промежуточная оценка (102) | 44 (43%) | 53 (52%) | 5 (5%) | – |
| Динамика ответа | +32,8% | –32,3% | – | – |
| Финальная оценка (310) | 235 (75,8%) | 61 (19,7%) | – | 14 (4,5%) |

**Рисунок 2. БСВ в зависимости от глубины ответа по данным промежуточной ПЭТ.**

При этом результативность лечения по данным промежуточной ПЭТ не оказал статистически значимого влияния на ОВ ($p=0,69868$) (рис. 3).

Анализ влияния эффективности терапии по данным финальной ПЭТ после 6–8 курсов химио-иммунотерапии позволил выявить статистически высокодостоверные различия как по БСВ ($p=0,00000$), так и по ОВ ($p=0,00000$), что делает прогностическую роль оценки эффективности терапии с помощью ПЭТ неоспоримой (рис. 4, 5).

Собственные исследования

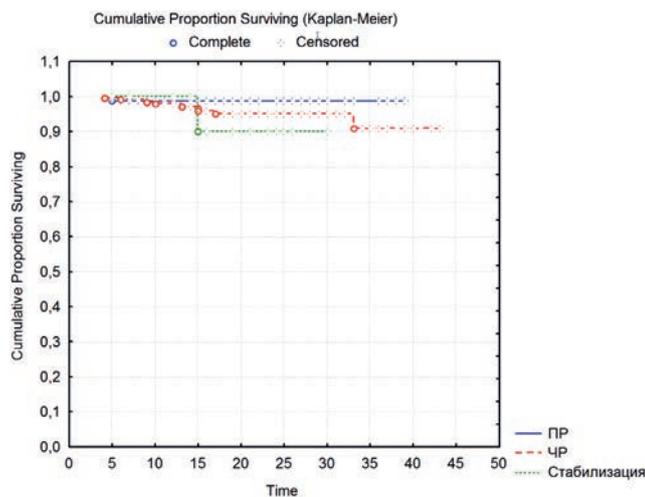


Рисунок 3. ОВ в зависимости от глубины ответа по данным промежуточной ПЭТ.

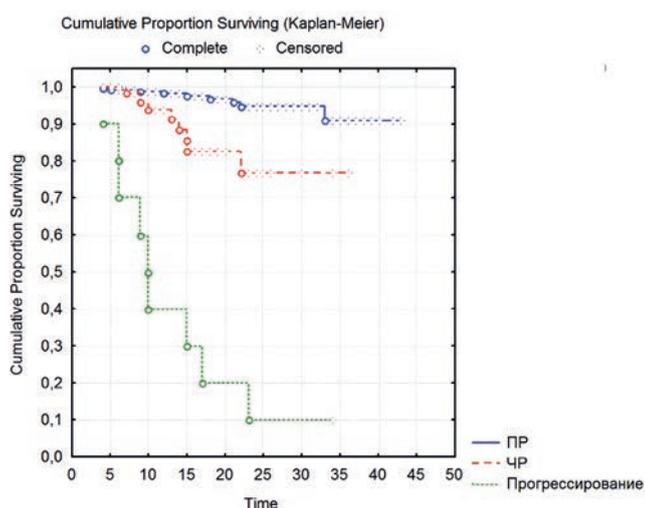


Рисунок 4. БСВ в зависимости от глубины ответа по данным финальной ПЭТ.

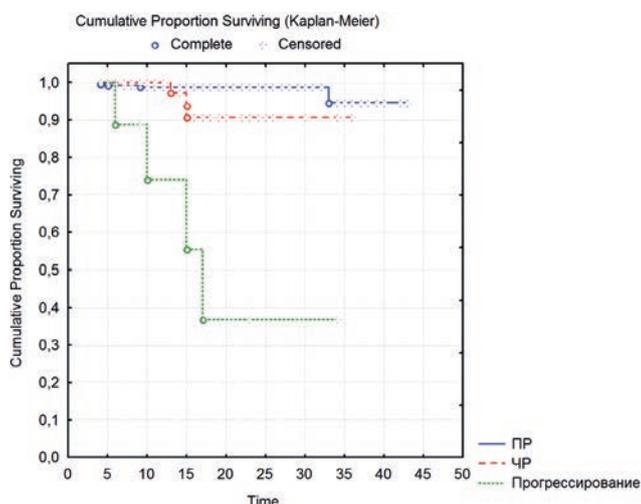


Рисунок 5. ОВ в зависимости от глубины ответа по данным финальной ПЭТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время одним из наиболее информативных методов визуальной диагностики является позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ). Международными ассоциациями изучается роль этого исследования не только в диагностике, но и в оценке прогноза и эффекта терапии с возможностью персонализации по результатам ПЭТ.

Диагностическая чувствительность этого метода зависит от гистологического типа опухоли, точнее, от ее пролиферативной активности. Так, агрессивные варианты НХЛ являются хорошо визуализируемыми при помощи ПЭТ с 18-ФДГ, например лимфома Ходжкина (ЛХ), диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ДВККЛ), первичная медиастинальная лимфома (ПМВКЛ), лимфома Беркитта и ряд агрессивных вариантов Т-клеточных лимфом. Для фолликулярной лимфомы (ФЛ) данные противоречивы, и продолжается изучение возможностей использования ПЭТ. Лимфомы, подобные лимфоме из клеток мантии (МКЛ), лимфоме маргинальной зоны (ЛМЗ), лимфоцитарной (ЛМЛ), а также первичные кожные лимфомы не являются прямым показанием для использования ПЭТ/КТ в связи с низким, как правило, накоплением 18-ФДГ.

Для правильной интерпретации результатов ПЭТ, согласно отечественным рекомендациям, следует соблюдать режим ее применения: до начала лечения — для определения чувствительности метода и стадирования, промежуточное исследование — в процессе лечения, для возможности проведения ПЭТ-адаптированной терапии по окончании терапии — для констатации эффекта, при рецидиве — для рестадирования и далее, в процессе противорецидивного лечения — по аналогии с первичными больными.

В нашем исследовании ПЭТ на различных этапах выполнялась более чем у трети пациентов — 324 (32,4%): в половине случаев — при агрессивных НХЛ (49%), у трети больных с индолентными НХЛ (34%), при мантийноклеточной лимфоме — редко (7%) и при хроническом лимфолейкозе у 10% больных.

ПЭТ с целью определения распространенности в дебюте заболевания выполняется лишь у 15% пациентов с В-ЛПЗ, в большинстве случаев — при агрессивных вариантах НХЛ (50,7%). Промежуточная оценка эффекта с использованием ПЭТ проведена лишь 10% больных, также большей частью при агрессивных НХЛ (60,8%).

Финальная оценка эффекта при помощи ПЭТ была осуществлена большинству пациентов — 310 из всех 324, у которых этот метод использовался, при этом лишь половине из них выполнялось инициальное ПЭТ исследование, позволяющее сделать сравнительную оценку эффективности терапии, что в корне не правильно. Этот факт требует дальнейшего внедрения клинических рекомендаций в рутинную практику с одновременным повышением возможности использования ПЭТ в различных регионах Российской Федерации.

По результатам промежуточной ПЭТ чаще всего достигалась ЧР — 52%, чуть реже — ПР (43%), стабилизация

ция — у 5%. Следует отметить отсутствие случаев раннего прогрессирования у этих пациентов.

Несмотря на перечисленные погрешности применения ПЭТ в рутинной клинической практике и на то, что пациенты были с различными по пролиферативной активности НХЛ, остается неоспоримым факт высокой прогностической ценности результатов промежуточной ПЭТ для БСВ ($p = 0,07661$).

Финальная ПЭТ продемонстрировала хорошие результаты: ПР — 75,8%, ЧР — 19,7%, прогрессирование — всего в 4,5% случаев. Анализ влияния эффективности терапии по данным финальной ПЭТ позволил выявить высокодостоверные различия как по БСВ ($p = 0,00000$), так и по ОВ ($p = 0,00000$), что делает прогностическую роль оценки эффективности терапии по данным ПЭТ неоспоримой.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Лали Г. Бабичева, к. м. н., доцент кафедры онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Ирина В. Поддубная, академик РАН, профессор, д. м. н. заведующий кафедрой онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-2-5

For citation: Babicheva L. G., Poddubnaya I. V. The role of PET in the treatment of B-cell lymphoproliferative disorders in a real-world clinical setting in Russia. *Malignant Tumors*. 2020 ; 10 (2) : 5 (In Russ)

THE ROLE OF PET IN THE TREATMENT OF B-CELL LYMPHOPROLIFERATIVE DISORDERS IN A REAL-WORLD CLINICAL SETTING IN RUSSIA

L. G. Babicheva, I. V. Poddubnaya

Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

Abstract:

Objective. Assessment of the role of positron emission tomography (PET) in the diagnosis and treatment of B-cell lymphoproliferative disorders (B-LPD) in Russian real-world clinical practice from 2014 to 2017.

Materials and Methods. The EQUILIBRIUM, a post marketing multicenter study, included 1000 patients aged 21 to 91 years with a verified diagnosis of B-cell non-Hodgkin's lymphoma (B-NHL) or chronic lymphocytic leukemia (CLL) who received at least 4 cycles of rituximab-containing therapy with Acellbia®. The main method for the assessment of the disease dissemination, the size and location of the lesions was computed tomography, which was used in 76.2% of patients. PET was performed in 324 (32.4%) patients: in 152 (47%) cases during initial diagnosis, PET during treatment in 102 (31%) patients and — in the vast majority, i. e. 310 (96%) patients — after completion of induction chemo-immunotherapy.

Results. According to the results of interim PET, complete remission was achieved in 44 (43%) of 102 patients, partial remission — in 53 (52%) cases, stabilization of the disease was observed in 5 (5%) patients, and no cases of progression among patients who underwent interim PET was detected. The main evidence of the final PET assessment efficacy was the achievement of complete remission (CR) in 235 (75.8%) cases; partial remission (PR) was observed in only 61 (19.7%) patients, and disease progression was reported in 14 (4.5%) of cases. The median follow-up was 15 months (range from 1 to 42 months). As expected, the median overall survival (OS) as well as the median event-free survival (EFS) has not been reached for this period of time. There was a statistically significant effect of the results of interim PET on event-free survival ($p = 0.07661$) without a significant effect on overall survival ($p = 0.69868$). The depth of response recorded during the final PET scan turned out to be a prognostically significant factor for both EFS and OS ($p = 0.00000$).

Собственные исследования

Conclusion. Positron emission tomography is a modern and effective method for diagnosing and assessing the efficacy of therapy in B-cell lymphoproliferative disorders, which is used for only 1/3 of patients in a real-world clinical practice. Nevertheless, the role of this method in assessing the effectiveness of therapy is beyond doubt.

Key words: non-Hodgkin's lymphoma, rituximab, acellbia, positron emission tomography, assessment of the effect.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Lali G. Babicheva, MD, PhD, Associate Professor, Department of Oncology and Palliative Care, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

Irina V. Poddubnaya, MD, PhD, DSc, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Oncology and Palliative Care, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCE

1. Асланиди И.П., Мухортова О.В., Катунина Т.А. и соавт. Современные аспекты использования позитронно-эмиссионной томографии у больных лимфомами. Клиническая онкогематология, 2015; 1:(13-25).
2. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний под редакцией проф. Поддубной И.В., проф. Савченко В.Г. 2018г. ООО «Буки Веди»
3. Albano D., Bosio G., Bertoli M., et al. 18F-FDG PET/CT in primary brain lymphoma. J Neurooncol, 2018; 136(3):577-83.
4. Ayers E.C., Fardin S., Gholami S., et al. Personalized Management Approaches in Lymphoma Utility of Fluorodeoxyglucose-PET Imaging. PET Clin; 2016, 11(3):209-18.
5. Barrington S.F., Kluge R. FDG PET for therapy monitoring in Hodgkin and non-Hodgkin Lymphomas. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2017; 44(Suppl.1):97-110.
6. Borchmann P., Goergen H., Kobe C., et al. PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group. Lancet, 2018; 390(10114):2790-802.
7. Cheson B.D. PET/CT in Lymphoma: Current Overview and Future Directions. Semin Nucl Med, 2018; 48(1):76-81.
8. Derclé L., Seban R.D., Lazarovici J., et al. 18F-FDG PET and CT-scan Detect New Imaging Patterns of Response and Progression in Patients with Hodgkin Lymphoma Treated by Anti-PD1 Immune Checkpoint Inhibitor. J Nucl Med, 2018; 59(1):15-24.
9. Gallamini A., Barrington S.F., Biggi A., et al. The predictive role of interim positron emission tomography for Hodgkin lymphoma treatment outcome is confirmed using the interpretation criteria of the Deauville five-point scale. Haematologica, 2014; 99(6):1107-13.
10. Kobe C., Dietlein M., Hellwig D. PET/CT for Lymphoma Post-therapy Response Assessment in Hodgkin Lymphoma and Diffuse Large B-cell Lymphoma. Semin Nucl Med, 2018; 48(1):28-36.
11. Metser U., Dubebout J., Baetz T., et al. [18F]-FDG PET/CT in the Staging and Management of Indolent Lymphoma: A Prospective Multicenter PET Registry Study. Cancer, 2017; 123(15):2860-66.
12. Younes A., Hilden P., Coiffier B., et al. International Working Group consensus response evaluation criteria in lymphoma (RECIL 2017). Ann Oncol, 2017; 28(7):1436-47.

DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-2-6

Цитирование: Хакимова Г.Г., Исламов Ф.С., Хакимов Г.А., Насиров С.К. Случай редкого метастазирования рака толстой кишки. Случай из практики. Злокачественные опухоли. 2020; 10 (2) : 6

СЛУЧАЙ РЕДКОГО МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ РАКА ТОЛСТОЙ КИШКИ. СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Г.Г. Хакимова^{1,2}, Ф.С. Исламов², Г.А. Хакимов^{1,2}, С.К. Насиров^{2,3}

1. Ташкентский педиатрический медицинский институт, Ташкент, Узбекистан

2. Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии, Ташкент, Узбекистан

3. Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан

Резюме: Метастатическое поражение мышц является редким проявлением злокачественных новообразований, в том числе, рака толстой кишки. До настоящего времени, в связи с низкой встречаемостью метастазирования в илео-люмбальную мышцу, единой концепции лечения данных отдаленных проявлений болезни не существует. В статье представлено клиническое наблюдение: пациент 33 лет, состояние после комбинированного лечения по поводу рака толстой кишки от 2017 г. в анамнезе. Прогрессирование заболевания спустя 5 месяцев после окончания химиотерапии. По данным морфологического заключения биоптата из илео-люмбальной мышцы — метастаз аденокарциномы толстой кишки. Пациенту выполнено хирургическое удаление метастаза, IMRT-SIB лучевая терапия на аппарате Elekta Synergy на фоне химиотерапии 5-фторурацилом. В настоящее время — без признаков прогрессирования 4 месяца.

Ключевые слова: рак толстой кишки, метастатическое поражение мышц, рецидив, лучевая терапия.

ВВЕДЕНИЕ

Рак толстой кишки (РТК) по распространенности занимает четвертое место среди онкологических заболеваний (1 096 601 случаев) и является третьей причиной смертности от рака (551 269 случаев) в мире [1]. В структуре онкологических заболеваний в России РТК устойчиво занимает лидирующие позиции с тенденцией к увеличению заболеваемости и приростом смертности (6,47%) за последние 10 лет [2]. Однако медиана общей выживаемости (ОВ) пациентов метастатическим раком толстой кишки (мРТК) улучшилась более чем на 200%, приблизившись к 30 месяцам за последние 20 лет [3].

Метастатическое поражение скелетных мышц злокачественными новообразованиями различных локализаций является крайне редким явлением, составляя от 0,03 до 0,6% случаев [4]. Считается, что сокращение мышц, локальный рН, накопление молочной кислоты и других метаболитов способствуют возникновению данного явления [5,6]. Наиболее часто метастатическое поражение скелетных мышц происходит из злокачественных новообразований толстой кишки, легкого и почки [7]. Таким образом, атипичное течение рака толстой кишки представляет большой интерес в клинической практике врачей онкологов.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Больной Э., 33 лет, в январе 2020 года поступил в клинику Ташкентского городского филиала Республиканского специализированного научно-практического центра с жалобами на тупую боль в поясничной и паховой области слева, усиливающуюся при ходьбе, разгибании нижних конечностей, поворотах туловища в здоровую сторону, что характерно для синдрома подвздошно-поясничной мышцы, чаще всего наблюдаемого при воспалительных и дистрофических заболеваниях данной области. По данным МРТ забрюшинного пространства от 04.01.2020 года в пояснично-подвздошной мышце слева и теле II поясничного позвонка (LII) визуализировано объемное образование неправильной формы с неровными, нечеткими контурами, тесно прилежащее к стенке брюшной аорты, размерами 5,0 × 4,1 × 5,8 см. Парааортальные лимфатические узлы до 0,2 см.

Из анамнеза: рак поперечно-ободочной кишки T4NxM0, осложненный острой обтурационной кишечной непроходимостью в декабре 2017 года. Состояние после хирургического лечения в объеме правосторонней гемиколэктомии от 26.12.2017. При морфологическом исследовании диагностирована умереннодифференцированная аденокарцинома с инфильтрацией всех слоев стенки, врастанием в окружающую жировую клетчатку. Молекулярно-генетическое заключение: KRAS-mut. По-

Клинические случаи

сле 12 курсов адьювантной полихимиотерапии по схеме FOLFOX пациент находился под динамическим наблюдением. С июля 2019 г. пациент отмечал периодические боли в поясничной области слева, усилившиеся спустя пару месяцев. Болевой синдром купировался нестероидными противовоспалительными препаратами. 04.10.2019 г. произведена МРТ органов брюшной полости, выявлено вторичное поражение подвздошно-поясничной мышцы слева. Прогрессирование заболевания от 04.10.2019 в виде метастатического поражения большой поясничной мышцы с прорастанием в брюшную аорту и тело второго поясничного позвонка.

Решением консилиума, пациенту 16.01.2020 г. проведено хирургическое вмешательство: иссечение метастатического очага большой поясничной мышцы с резекцией и протезированием брюшного отдела аорты (рис. 1). Результат морфологического исследования: аденокарцинома G2, лечебный патоморфоз 1–2 ст., в 5 из 14 исследованных лимфатических узлов — метастазы аденокарциномы (рис. 2). Данные МРТ после операции представлены на

рисунке 3. Послеоперационный период протекал без особенностей. На 7-е сутки пациент выписан под наблюдение онколога и хирурга по месту жительства.

С целью снижения риска развития локорегионального рецидива опухоли с 17.02.2020 по 16.03.2020 была проведена паллиативная конформная лучевая терапия на линейном ускорителе Elekta Synergy на область послеоперационного ложа метастатической опухоли с выделением 3-х зон в зависимости от степени риска развития рецидива. Зона низкого риска — область забрюшинного пространства, LI–III — РОД–1,8 Гр, СОД–39 Гр; зона среднего риска — ложе удаленной опухоли и поясничной мышцы с участком протезированной части аорты — РОД–2,0 Гр, СОД–44 Гр; зона высокого риска — остаточная опухоль в теле LII и зона микроскопического распространения, помеченные титановыми клипсами — РОД–2,5 Гр, СОД — 55 Гр. Данная методика лучевой терапии с модуляцией интенсивности посредством симультанного интегрированного буста (IMRT-SIB) с общим количеством фракций 22, 5 фракций в неделю, в течение 4,5 недель на фоне многокомпонент-



Рисунок 1 а. Общий вид ложа метастатической опухоли после иссечения. Видны брюшная аорта, большая поясничная мышца.

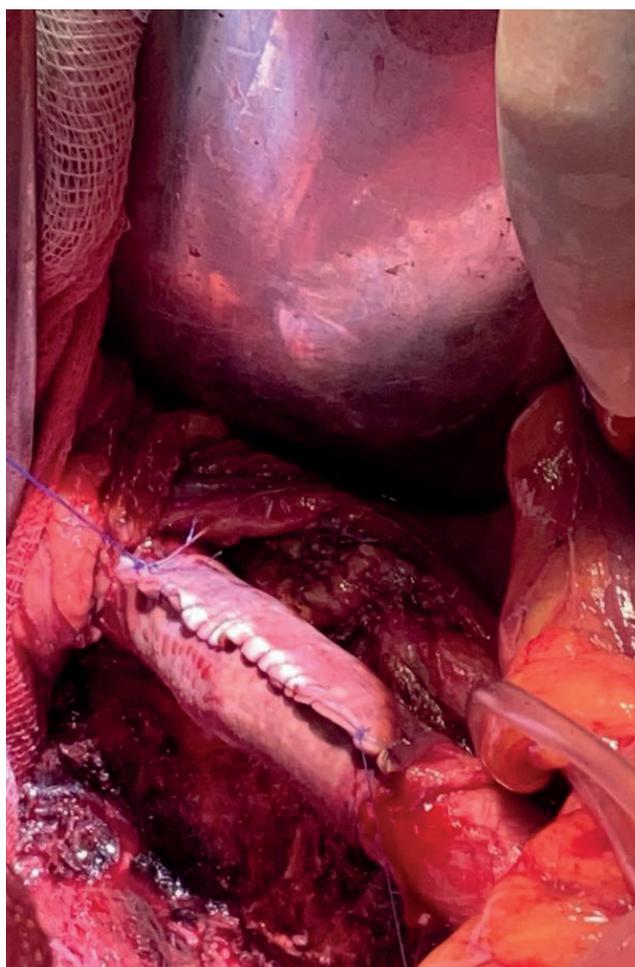


Рисунок 1 б. Укрепление наружной стенки абдоминального отдела брюшной аорты с помощью синтетического материала для протезирования аорты.

ной сопроводительной терапии позволила достичь 95% изодозного распределения на 95–98% объема опухоли. В связи с комфорностью облучения, дозы лучевой терапии на близлежащие органы соответствовали протоколу QUANTEC не превышали предельно допустимых значений.

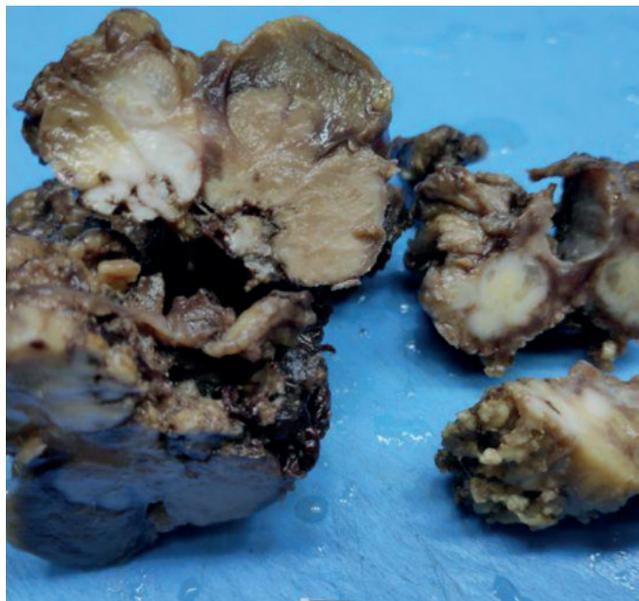


Рисунок 2 а. Макроскопический вид метастаза рака толстой кишки в большую поясничную мышцу.

Оценка ранних лучевых реакций со стороны здоровых тканей не показала различий в степени их выраженности в сравнении с традиционной методикой облучения. При этом, в связи с низким изодозным распределением на костный мозг, лейко- и нейтропения 2–3 ст. не отмечались, что позволило проводить лучевую терапию непрерывно. Совместно с лучевой терапией больному проведено 6 курсов поддерживающей химиотерапии 5-фторурацилом по схеме De Gramont. За период наблюдения 4 месяца данных за рецидив и наличие метастазов не получено. Пациент находится под динамическим контролем.

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на то, что скелетные мышцы составляют около 50% от общей массы тела человека, их метастатическое поражение наблюдается крайне редко [8]. По данным зарубежных коллег, наибольшая частота метастатического поражения скелетных мышц зарегистрирована при раке легких, составляя около 72%. При РТК данный показатель не превышает 6%, что может быть связано с малым числом наблюдений. Клинически метастатическое поражение скелетных мышц проявляется в виде болевого синдрома за счет образований размером от 2 до 12 см и более [9]. Возможным механизмом метастатического распространения аденокарциномы толстой кишки на скелетные мышцы могут быть лимфатический и гематогенные пути, а также имплантационный [10]. До настоящего времени в литера-

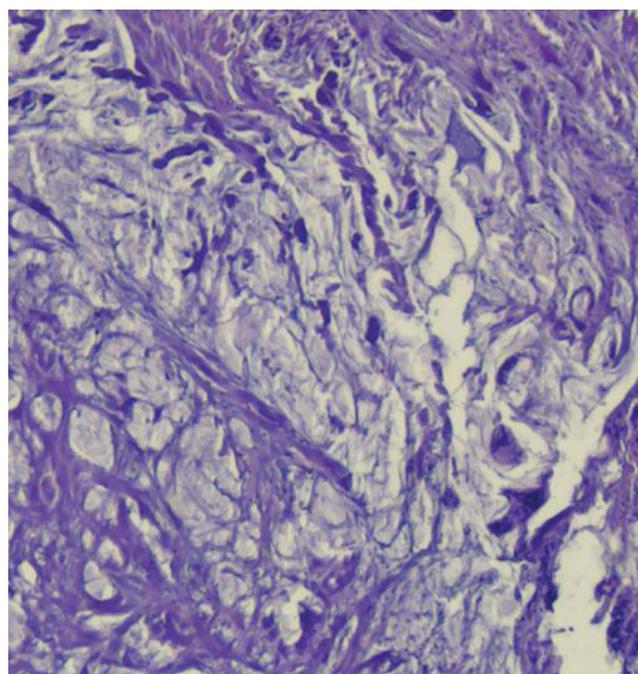
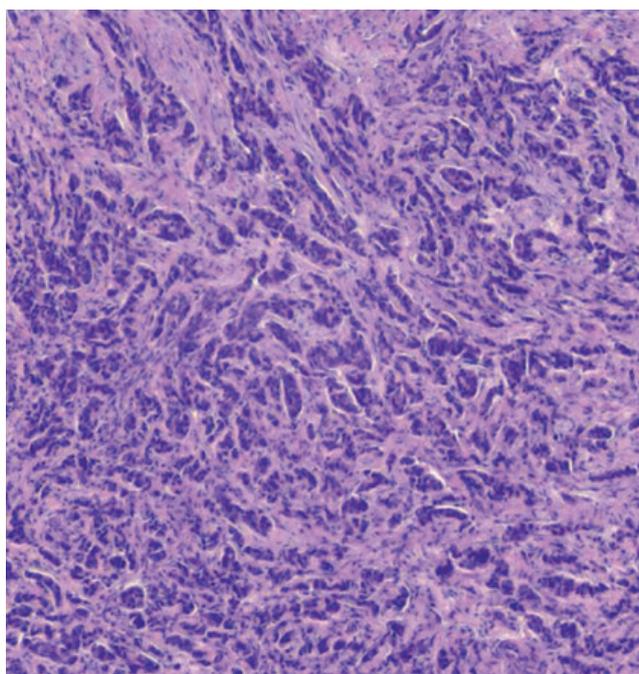


Рисунок 2 б, в. Среди фиброзной стромы рост умеренно дифференцированной аденокарциномы кишечного типа с очагами внеклеточного слизиобразования.

Клинические случаи

Таблица 1. Случаи метастазирования рака толстой кишки в скелетную мускулатуру за период с 1990–2012 гг.

| Автор | Возраст, пол | Скелетная мышца | Первичная опухоль | Лечение | Выживаемость после выявления метастатического поражения скелетной мышцы |
|----------------------------------|-----------------|--|---------------------------|---------------------------------|---|
| Takada et al. [11] | 71 год, мужчина | Поясничная мышца | Сигмовидная кишка | ЛТ + FOLFOX4+ резекция S-1 | 5 месяцев |
| Naik et al. [12] | 56 лет, мужчина | Прямая мышца живота | Восходящая кишка | Хирургическое лечение + FOLFOX4 | — |
| Burgueno Montanes and Roger [13] | 60 лет, мужчина | Латеральная прямая мышца глаза | Ректо-сигмовидная кишка | ЛТ + FOLFOX4 | — |
| Hasegawa et al. [14] | 60 лет, мужчина | Мышца локтевого разгибателя запястья | Поперечно-ободочная кишка | Хирургическое лечение + FOLFOX4 | — |
| Homan et al. [15] | 72 лет, женщина | Мышца, выпрямляющая туловище | Нисходящая кишка | Хирургическое лечение + FOLFOX4 | — |
| Bonjer et al. [16] | Нет данных | Прямая мышца живота | Ректо-сигмовидная кишка | FOLFOX4 | — |
| Jacquet et al. [17] | Нет данных | Прямая мышца живота | - | Хирургическое лечение + FOLFOX4 | — |
| Tunio et al. [18] | 28 лет, мужчина | Большая ягодичная мышца, прямая мышца живота | Поперечно-ободочная кишка | ЛТ + FOLFOX4 | 12 месяцев |

Сокращения: ЛТ — лучевая терапия; FOLFOX4 — Оксалиплатин, Фторурацил, Лейковорин;

туре было опубликовано только восемь сообщений метастатического поражения скелетных мышц при раке толстой кишки [11–19] (табл. 1).

Во всех наблюдениях вторичные изменения скелетных мышц туловища, верхних и нижних конечностей выявляются поздно. Обращение больных к врачу обусловлено, как правило, либо сильным болевым синдромом, либо наличием пальпируемых опухолевых масс. Прогноз при метастатическом поражении скелетных мышц неблагоприятный. Медиана общей выживаемости составляет 5–12 месяцев после постановки диагноза. По данным Glockner J. и др., данное клиническое проявление злокачественных новообразований требует агрессивной хирургической тактики, лучевой терапии и химиотерапии [19]. В нашем слу-

чае у пациента отмечался выраженный болевой синдром, в октябре 2019 г. уже не купируемый нестероидными противовоспалительными препаратами. В связи с отсутствием возможности проведения таргетной терапии, и исходя из локализованного характера метастазирования, принято решение об условно радикальном лечении с включением хирургии и лучевой терапии.

Из-за малой частоты метастатического поражения мышц при РТК описание данного случая позволит повысить осведомленность врачей-онкологов о заболевании с нетипичным течением рака толстой кишки и, возможно, добиться улучшения качества жизни и отдаленных результатов лечения данной категории больных.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Гулноз Г. Хакимова, аспирант кафедры онкологии, детской онкологии Ташкентского педиатрического медицинского института, Ташкент, Узбекистан, e-mail: hgg_doc@mail.ru

Фарухбек С. Исламов, радиационный онколог Ташкентского городского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии, Ташкент, Узбекистан

Голиб А. Хакимов, д. м. н., проф., директор Ташкентского городского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии, заведующий курсом онкологии кафедры хирургии Ташкентского педиатрического медицинского института, Ташкент, Узбекистан

Саидрасул К. Насиров, ассистент кафедры онкологии, Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан

DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-2-6

For citation: Khakimova G. G., Islamov F. S., Khakimov G. A., Nasirov S. K. A Case of Rare Metastasis of Colon Cancer. Clinical case. Malignant Tumours. 2020; 10 (2) : 6 (In Russ)

A CASE OF RARE METASTASIS OF COLON CANCER. CLINICAL CASE

G. G. Khakimova^{1,2}, F. S. Islamov², G. A. Khakimov^{1,2}, S. K. Nasirov^{2,3}

1. Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan

2. Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology, Tashkent, Uzbekistan

3. Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan

Abstract: Metastatic lesions in muscles appear to be a rare manifestation of malignant neoplasms with an unfavorable prognosis. To date, due to the low incidence of metastases to the ileo-lumbar muscle, a definite concept of its treatment does not exist. The article describes the clinical case of a 33-year-old patient after a combined treatment of colon cancer in 2017 who progressed 5 months after the end of chemotherapy. Pathomorphological examination after ileo-lumbar muscle lesion removal revealed metastasis of colon cancer adenocarcinoma. The patient underwent IMRT-SIB radiation therapy and chemotherapy with 5-FU with no signs of progression for 4 months.

Key words: colon cancer, metastatic muscle lesion, radiation therapy.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Gulnoz G. Khakimova, Assistant, Department of Oncology, Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan, e-mail: hgg_doc@mail.ru

Farukhbek S. Islamov, Radiation Oncologist, Tashkent City Branch, Republican Specialized Scientific and Practical Centre, Tashkent, Uzbekistan

Golib A. Khakimov, MD, PhD, DSc, Prof, Director, Tashkent City Branch, Republican Specialized Scientific and Practical Center of Oncology and Radiology, Head, Oncology Course, Department of Surgery, Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan

Saidrasul K. Nasirov, Postgraduated Student, Department of Oncology, Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. CA: Cancer Journal for Clinicians / Vol. 68. — Issue 6. <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/journal/15424863>
2. Каприн, А. Д. Злокачественные новообразования в России в 2018 г. / А. Д. Каприн, В. В. Старинский, Г. В. Петрова. — М., 2019.
3. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken J, Aderka D, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2016;27 (8):1386 – 422.
4. Djaldetti M, Sredni B, Zigelman R, Verber M, Fishman P: Muscle cells produce a low molecular weight factor with anti-cancer activity. *Clin Exp Metastasis* 1996, 14: 189 – 196.
5. Di Giorgio A, Sammartino P, Cardini CL et al. Lung cancer and skeletal muscle metastases. *Ann Thorac Surg* 2004;78:709 – 11.
6. Acinas Garcia O, Fernandez FA, Satué EG et al. Metastasis of malignant neoplasms to skeletal muscle. *Rev Esp Oncol* 1984;31:57 – 67.
7. Tuoheti Y, Okada K, Osanai T et al. Skeletal muscle metastases of carcinoma: a clinicopathological study of 12 cases. *Jpn J Clin Oncol* 2004;34:210 – 4.
8. Buemi A, Aunac S, Mansvelt B. The Gluteus Muscle an Unusual Localization of a Colon Cancer Metastasis: Case Report and Review of Literature. *Clin Surg.* 2019; 4: 2575
9. Tuoheti Y, Okada K, Osanai T, Nishida J, Ehara S, et al. (2004) Skeletal muscle metastases of carcinoma: a clinicopathological study of 12 cases. *Jpn J Clin Oncol* 34: 210 – 214.
10. De Friend DJ, Kramer E, Prescott R, Corson J, Gallagher P (1992) Cutaneous perianal recurrence of cancer after anterior resection using the EEA stapling device. *Ann R Coll Surg Engl* 74: 142 – 143.

Клинические случаи

11. Takada J, Watanabe K, Kuraya D, Kina M, Hayashi S, et al. (2011) An example of metastasis to the iliopsoas muscle from sigmoid colon cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 38: 2294–2297.
12. Naik VR, Jaafar H, Mutum SS (2005) Heterotopic ossification in skeletal muscle metastasis from colonic adenocarcinoma—a case report. *Malays J Pathol* 27: 119–121.
13. Burgueño Montañés C, López Roger R (2002) Exophthalmos secondary to a lateral rectus muscle metastasis. *Arch Soc Esp Oftalmol* 77: 507–510.
14. Hasegawa S, Sakurai Y, Imazu H, Matsubara T, Ochiai M, et al. (2000) Metastasis to the forearm skeletal muscle from an adenocarcinoma of the colon: report of a case. *Surg Today* 30: 1118–1123.
15. Homan HH, Mühlberger T, Kuhnen C, Steinau HU (2000) Intramuscular extremity metastasis of adenocarcinoma of the colon. *Chirurg* 71: 1392–1394.
16. Bonjer HJ, Lange JF, Jansen A, Schouten WR, Jakimowicz J, et al. (1997) Abdominal wall metastasis following surgical removal of colorectal carcinomas. *Ned Tijdschr Geneesk* 141: 1868–1870.
17. Jacquet P, Averbach AM, Jacquet N (1995) Abdominal wall metastasis and peritoneal carcinomatosis after laparoscopic-assisted colectomy for colon cancer. *Eur J Surg Oncol* 21: 568–570.
18. Tunio MA, AlAsiri M, Riaz K, AlShakwer W, AlArifi M (2013) Skeletal Muscle Metastasis Secondary to Adenocarcinoma of Colon: A Case Report and Review of Literature. *J Gastroint Dig Syst* S12:002. doi: 10.4172/2161-069X.S12-002
19. Glockner JF, White LM, Sundaram M, McDonald DJ (2000) Unsuspected metastases presenting as solitary soft tissue lesions: a fourteen-year review. *Skeletal Radiol* 29: 270–274.