

Том 11 № 3 • 2021

malignanttumours.org

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- 5 Удаление метастазов при метастатическом раке толстой кишки с мутацией в гене *BRAF* — результаты многоцентрового ретроспективного исследования
- 15 Отказ от курения после постановки диагноза рака легкого улучшает прогноз заболевания
- 23 Опыт применения ниволумаба у российских пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком в рамках программы расширенного доступа. Подгрупповой анализ корреляции экспрессионных маркеров и эффективности терапии ниволумабом

ОБЗОРЫ И АНАЛИТИКА

- 36 Современные опции и перспективы системной терапии местнораспространенного и метастатического аденокортикального рака
- 45 Неоперабельный гепатоцеллюлярный рак — перспективы лекарственной терапии леватинибом



Международный ежеквартальный
научно-практический журнал по онкологии

Официальный журнал Российского общества
клинической онкологии (RUSSCO)

Злокачественные опухоли

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

Том 11 №3 • 2021

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. Владимиров, проф., ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 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., ФГБОУВО «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. Семиглазова, 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, Институт онкологии Хадасса, Москва, Россия

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

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

А.С. Тюлядина, 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, д. м. н., ГБУЗ Московский клинический научный центр 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

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
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. 2

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, 2021

При перепечатке материалов цитирование журнала обязательно



Malignant Tumours

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

Vol. 11 #3 • 2021

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.,
National Medical Research Centre for
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, PhD, DSc, Republican
Clinical Oncologic Dispensary, Ufa, Russia

T. Yu. Semiglazova, MD, PhD, 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. Tsimafeyeu, MD, Institute of Oncology
Hadassah Medical, 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

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

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

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

Address for correspondence:
119021, Moscow, PO box 1
tel.: +7 499 686 02 37

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, 2021
Please refer to the journal
when quoting



СОДЕРЖАНИЕ

Собственные исследования

- 5 УДАЛЕНИЕ МЕТАСТАЗОВ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ РАКЕ ТОЛСТОЙ КИШКИ С МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ BRAF — РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЦЕНТРОВОГО РЕТРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ
М. Ю. Федянин^{1,9}, Х. Х.-М. Эльснукеева¹, И. А. Демидова², Д. Л. Строяковский², Ю. А. Шелыгин³, А. С. Цуканов³, Ю. С. Сергеев¹, А. А. Пономаренко³, М. В. Панина³, В. П. Шубин³, Ф. В. Моисеенко⁴, Е. Ю. Карпенко⁵, Л. В. Болотина⁵, А. В. Кудрявцева⁵, М. Л. Филипенко⁶, М. Е. Воскобоев⁸, И. П. Оскорбин⁷, Л. Ю. Владимирова⁷, О. И. Кит⁷, А. М. Строганова¹, С. Л. Дранко¹, А. И. Сендерович¹⁰, А. А. Трякин¹, С. А. Тюлядин¹
- 15 ОТКАЗ ОТ КУРЕНИЯ ПОСЛЕ ПОСТАНОВКИ ДИАГНОЗА РАКА ЛЕГКОГО УЛУЧШАЕТ ПРОГНОЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ
Д. Г. Заридзе, А. Ф. Мукерия, О. В. Шаньгина, И. С. Стилиди
- 23 ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ НИВОЛУМАБА У РОССИЙСКИХ ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНЫМ РАКОМ В РАМКАХ ПРОГРАММЫ РАСШИРЕННОГО ДОСТУПА. ПОДГРУППОВОЙ АНАЛИЗ КОРРЕЛЯЦИИ ЭКСПРЕССИОННЫХ МАРКЕРОВ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ НИВОЛУМАБОМ
Н. В. Карпова¹, М. В. Иванов², В. А. Милейко², А. А. Румянцев³, Т. А. Титова³, Г. А. Аракелян^{3,9}, А. П. Оганесян⁷, А. В. Каныгина⁴, Е. И. Шарова⁴, Р. А. Гафанов⁵, А. С. Калпинский⁶, Б. Я. Алексеев⁶, А. И. Семенова⁷, С. А. Проценко⁷, Ф. В. Моисеенко^{7,8,10}, В. Б. Матвеев³, Д. А. Носов¹

Обзоры и аналитика

- 36 СОВРЕМЕННЫЕ ОПЦИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ СИСТЕМНОЙ ТЕРАПИИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО И МЕТАСТАТИЧЕСКОГО АДРЕНОКОРТИКАЛЬНОГО РАКА
Я. А. Жуликов¹, Е. И. Коваленко¹, В. Ю. Бохан^{1,2}, Е. В. Артамонова^{1,2}
- 45 НЕОПЕРАБЕЛЬНЫЙ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНЫЙ РАК — ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ ЛЕНВАТИНИБОМ
В. В. Бредер^{1,2}, Д. Т. Абдурахманов³, В. В. Петкау⁴, П. В. Балахнин⁵, М. В. Волконский⁶, К. С. Гречухина⁷, М. А. Зафирова⁸, И. А. Микеров⁸, И. А. Покатаев⁹, А. И. Хасанова¹⁰

CONTENTS

Own Research

- 5 RESECTION OF METASTASES IN PATIENTS WITH *BRAF* MUTATED METASTATIC COLON CANCER: RESULTS OF A MULTICENTER RETROSPECTIVE STUDY
M. Yu. Fedyanin, H. H.-M. Elsnukeeva, I. A. Demidova, D. L. Stroyakovskii, Yu. A. Shelygin, A. S. Tsukanov, Yu. S. Sergeev, A. A. Ponomarenko, M. V. Panina, V. P. Shubin, F. V. Moiseenko, E. Yu. Karpenko, L. V. Bolotina, A. V. Kudriavtseva, M. L. Filipenko, M. E. Voskoboev, I. P. Oskorbin, L. Yu. Vladimirova, O. I. Kit, A. M. Stroganova, S. L. Dranko, A. I. Senderovich, A. A. Tryakin, S. A. Tjulandin
- 15 SMOKING CESSATION AFTER LUNG CANCER DIAGNOSIS IMPROVES DISEASE PROGNOSIS
D. G. Zaridze, A. F. Mukeria, O. V. Shangina, I. S. Stilidi
- 23 EXPERIENCE OF THE NIVOLUMAB USE IN PATIENTS WITH METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA PROVIDED UNDER THE EXPANDED ACCESS PROGRAM IN RUSSIA. SUBGROUP ANALYSIS OF THE CORRELATION BETWEEN EXPRESSION MARKERS AND THE EFFECTIVENESS OF NIVOLUMAB THERAPY
N. V. Karpova, M. V. Ivanov, V. A. Mileiko, A. A. Rumyantsev, T. A. Titova, G. A. Arakelyan, A. P. Oganessian, A. V. Kanygina, E. I. Sharova, M. L. Stepanova, R. A. Gafanov, A. S. Kalpinsky, B. Y. Alekseev, A. I. Semenova, S. A. Protsenko, F. V. Moiseenko, V. B. Matveev, D. A. Nosov

Reviews & Analysis

- 36 CURRENT OPTIONS AND PERSPECTIVES OF SYSTEMIC THERAPY FOR ADVANCED OR METASTATIC ADRENOCORTICAL CANCER
Ya. A. Zhulikov, E. I. Kovalenko, V. Yu. Bokhian, E. V. Artamonova
- 45 UNRESECTABLE HEPATOCELLULAR CARCINOMA: PROSPECTS FOR DRUG THERAPY WITH LENVATINIB
V. V. Breder, D. T. Abdurakhmanov, V. V. Petkau, P. V. Balakhnin, M. V. Volkonsky, K. S. Grechukhina, M. A. Zafirova, I. A. Mikerov, I. A. Pokataev, A. I. Khasanova

DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3-5-14

Цитирование: Федянин М. Ю., Эльснукеева Х. Х.-М., Демидова И. А., Строяковский Д. Л., Шелыгин Ю. А., Цуканов А. С. и соавт. Удаление метастазов при метастатическом раке толстой кишки с мутацией в гене *BRAF* — результаты многоцентрового ретроспективного исследования. *Злокачественные опухоли* 2021 ; 11 (3) : 5–14

УДАЛЕНИЕ МЕТАСТАЗОВ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ РАКЕ ТОЛСТОЙ КИШКИ С МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ BRAF — РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЦЕНТРОВОГО РЕТРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

М. Ю. Федянин^{1,9}, Х. Х.-М. Эльснукеева¹, И. А. Демидова², Д. Л. Строяковский², Ю. А. Шелыгин³, А. С. Цуканов³, Ю. С. Сергеев¹, А. А. Пономаренко³, М. В. Панина³, В. П. Шубин³, Ф. В. Моисеенко⁴, Е. Ю. Карпенко⁵, Л. В. Болотина⁵, А. В. Кудрявцева⁵, М. Л. Филиппенко⁶, М. Е. Воскобоев⁸, И. П. Оскорбин⁷, Л. Ю. Владимиров⁷, О. И. Кит⁷, А. М. Строганова¹, С. Л. Дранко¹, А. И. Сендерович¹⁰, А. А. Трякин¹, С. А. Тюляндин¹

¹ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

² Московская городская онкологическая больница №62 ДЗ г. Москвы, Москва, Россия

³ ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А. Н. Рыжих» Минздрава России, Москва, Россия

⁴ ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург, Россия

⁵ МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

⁶ Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения РАН, Новосибирск, Россия

⁷ ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

⁸ Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия

⁹ ФНМО МИ «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

¹⁰ ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия

Аннотация:

Цель: Локальные методы лечения метастазов являются неотъемлемой частью терапии больных раком толстой кишки. Однако данных по эффективности хирургического удаления метастазов при мутации в гене *BRAF* недостаточно, чтобы рекомендовать данный подход в рутинной практике. Нами инициировано ретроспективное многоцентровое исследование по оценке встречаемости мутаций в гене *BRAF* при метастатическом раке толстой кишки, в рамках которого изучена эффективность метастазэктомии в этой группе пациентов.

Материалы и методы: Из базы данных пациентов с мутацией в гене *BRAF*, созданной в результате многоцентрового ретроспективного исследования с участием 7 клиник Российской Федерации, были отобраны все пациенты, которым проводилось хирургическое удаление метастазов различной локализации. С целью сравнительного анализа из регистра отделения химиотерапии № 2 НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина были отобраны все 57 пациентов с мутацией в генах *RAS* и 43 пациента с диким типом генов *RAS* и *BRAF*, которым также проводилось хирургическое удаление метастазов на любом из этапов лечения. В качестве основных критериев эффективности рассматривались выживаемость без признаков болезни и общая выживаемость.

Результаты: Было найдено 26 больных с мутацией в гене *BRAF*, которым выполнялось хирургическое удаление метастазов. При сравнении выживаемости без признаков болезни наихудший показатель медианы был достигнут в группе пациентов с мутацией в гене *BRAF* — 7 месяцев против 14 месяцев при мутации в генах *RAS* (ОР 0,4, 94% ДИ 0,23–0,7, $p=0,006$); медиана выживаемости без признаков болезни в группе с диким типом генов *RAS* и *BRAF* не была достигнута (ОР 0,2, 95% ДИ 0,11–0,45, $p<0,001$). Медиана общей выживаемости в группе с мутацией в гене *BRAF* составила 26 месяцев против 38 месяцев в группе с мутацией в генах *RAS* (ОР 0,8, 95% ДИ 0,33–1,98, $p=0,6$) и 49 месяцев в группе *wtRAS/wtBRAF* (ОР 0,46, 95% ДИ 0,17–1,24, $p=0,1$). Удаление рецидивных опухолей и при поражении забрюшинных лимфоузлов метастазами было ассоциировано с крайне низкой выживаемостью без признаков болезни (2 месяца), тогда как при удалении изолированных метастазов в печени она составила 7 месяцев, в брюшине — 8 месяцев.

Выводы: Прогноз больных с мутацией в гене *BRAF* после хирургического удаления метастазов хуже в сравнении с пациентами с другим мутационным фенотипом. Тем не менее, данные литературы, а также результаты нашего исследования подтверждают возможность выполнения метастазэктомии при тщательном отборе пациентов.

Ключевые слова: рак толстой кишки, метастазэктомия, *BRAF*

Собственные исследования

Введение

Локальные методы лечения метастазов являются неотъемлемой частью терапии больных раком толстой кишки. И хотя проспективных рандомизированных исследований не проводилось для подтверждения эффективности метастазэктомии в сравнении с системной терапией, тем не менее, по результатам ретроспективных баз данных, удаление метастазов позволяет достичь медианы общей выживаемости до 58–69 месяцев, а у 25% больных обеспечить выздоровление [1–3]. С другой стороны, такие высокие показатели выживаемости могут быть во многом связаны с отбором пациентов на хирургическое лечение и опытом хирурга.

Создано большое количество прогностических систем для оценки риска прогрессирования после метастазэктомии, и все они в большинстве включают такие клинические факторы, как число метастазов, их размеры, число органов, пораженных метастазами, уровень РЭА, поражение лимфоузлов, синхронное метастазирование и т. п. [4]. По данным ретроспективного анализа, проведение адъювантной химиотерапии значительно улучшает результаты хирургического лечения только у пациентов с неблагоприятным прогнозом. В то же время, результаты хирургического лечения пациентов с благоприятным прогнозом практически не зависели от добавления адъювантной химиотерапии [5]. Вероятно, в данной группе заболевание имеет индолентный характер и радикального хирургического лечения вполне достаточно для достижения длительной ремиссии. Результаты другого ретроспективного анализа свидетельствуют, что у 40% больных рецидив заболевания с генерализацией процесса наблюдается в ранние сроки после хирургического удаления метастазов [6]. Соответственно, в этой группе хирургическое удаление метастазов, по-видимому, не меняет прогноз заболевания, а эти больные изначально являются кандидатами для проведения только системной терапии. Возможно, наряду с клиническими характеристиками необходимо учитывать и молекулярно-генетический портрет опухоли.

К настоящему времени в клинической практике в качестве такого генетического маркера с наиболее неблагоприятным прогнозом применяется определение мутационного статуса гена *BRAF*. Так, при данной альтерации при метастатическом раке толстой кишки медиана продолжительности жизни с момента начала первой линии терапии составляла в академических центрах 11,7 месяцев [7], а по данным популяционного исследования США и Канады — всего 6 месяцев [8]. Худший прогноз также отмечается и у пациентов с более ранними стадиями [9].

Первоначальные исследования по оценке возможности метастазэктомии при мутации в гене *BRAF* касались метастатического поражения легких. Показатели 5-тилетней общей выживаемости (ОВ) в группе с мутацией в гене *BRAF* составила 0%, в сравнении с 44% и 100% при мутации в гене *KRAS* и диком типе гена *KRAS* и *BRAF*, что вылилось

в показатели медианы ОВ в 15, 55 и 98 месяцев соответственно. Авторы работы сделали вывод, что необходимо учитывать наличие мутации в гене *BRAF* при принятии решения о выполнении метастазэктомии в легких. Однако данный вывод был сделан лишь на 19 больных с данной альтерацией [11]. И действительно, частота встречаемости данной мутации в популяции больных метастатическим раком толстой кишки довольно низкая и составляет от 4 до 15% [12], что осложняет проведение исследований в данной подгруппе пациентов, да еще с целью решения вопроса об эффективности метастазэктомии.

Тем не менее, нами инициировано ретроспективное многоцентровое исследование по оценке встречаемости мутаций в гене *BRAF* при метастатическом раке толстой кишки, в рамках которого планировалось изучить и эффективность метастазэктомии в этой группе пациентов.

Материалы и методы

Из базы данных пациентов с мутацией в гене *BRAF*, созданной в результате многоцентрового ретроспективного исследования с участием 7 клиник Российской Федерации, были отобраны все пациенты, которым проводилось хирургическое удаление метастазов различной локализации. С целью сравнительного анализа из регистра отделения химиотерапии № 2 НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина были отобраны все 57 пациентов с мутацией в генах *RAS* и 43 пациента с диким типом генов *RAS* и *BRAF*, которым также проводилось хирургическое удаление метастазов на любом из этапов лечения.

В качестве основных критериев эффективности рассматривалась выживаемость без признаков болезни, рассчитывавшаяся с момента начала хирургического удаления метастазов до прогрессирования и/или смерти от любой причины или даты последнего наблюдения, и ОВ, рассчитывавшаяся с момента хирургического удаления метастазов до даты смерти от любой причины или даты последнего наблюдения. Ситуации, когда пациент не умер и при этом не имел прогрессирования заболевания, рассматривались как цензурированные события. Выживаемость рассчитывалась по методу Каплана–Майера. Сравнение групп больных по выживаемости проводилось с помощью лог-ранг теста, теста Breslow–Wilcoxon или с помощью Сох анализа, в зависимости от статистической ситуации. Для переменных, отражающих различные признаки, применялись методы описательной статистики. Для сравнения групп больных по частоте встречаемости признаков, представленных непараметрическими (номинальными) переменными, применялся метод Fisher. Сравнение групп больных по факторам, представленных численными переменными, проводилось в зависимости от распределения признака. При нормальном распределении использовался *t*-критерий Стьюдента, при неправильном распределении независимых признаков — тест Mann–Whitney. При использовании перечисленных методов статистики применялся

95% доверительный интервал и значение двустороннего «р». Многофакторный анализ проводился с помощью пошагового регрессионного анализа Сох.

Статистический анализ проводился с помощью программ статистического пакета SPSS (IBM® SPSS® Statistics v. 20), ряд графиков представлены с помощью программы Graph Pad v. 5.0 и программы Microsoft® Excel® 2010.

Результаты

Всего в базе данных пациентов было найдено 26 больных с мутацией в гене *BRAF*, которым выполнялось хирургическое удаление метастазов. Сравнительная характеристика пациентов в зависимости от мутационного статуса представлена в табл. 1.

Как видно из табл. 1, в отличие от других мутационных фенотипов, при мутации в гене *BRAF* опухоли чаще были более распространёнными как по индексу Т, так и по индексу N, чаще встречалось синхронное метастазирование и описано большее число органов, пораженных метаста-

зами. Морфологически опухоли не отличались от других мутационных фенотипов по частоте наличия ни перстневидноклеточного, ни муцинозного компонента в опухоли, хотя при мутации в гене *BRAF* реже встречалась низкая степень злокачественности. По локализации первичной опухоли пациенты с разным фенотипом не отличались. Следует отметить, что для мутации в гене *BRAF* было характерно поражение метастазами брюшины и развитие рецидивов после удаления первичной опухоли. У всех, за исключением одного, пациентов с мутацией *BRAF* определялась мутация V600E.

В группе m*BRAF* чаще всего операции проводились одномоментно при удалении первичной опухоли — в 53,8% случаев, и чаще всего это было удаление очагов по брюшине (19,2%). При этом радикальность оперативного вмешательства трактовалась как R0 у 88,5% пациентов. Операция на фоне прогрессирования, больше симптоматического характера, была проведена 4 больным (15,4%), из них в 2 наблюдениях — аднексэктомия при метастатическом поражении яичников (табл. 2). Не отмечено случаев

Таблица 1. Характеристика пациентов, в зависимости от мутационного статуса опухоли

Признак	m <i>BRAF</i> n=26 (100%)	m <i>RAS</i> n=57 (100%)	wt <i>RAS</i> /wt <i>BRAF</i> n=43 (100%)	p
Возраст (среднее, мин-макс, σ)	57(29–73, 12,8)	58,1 (32–81, 9,7)	55,6 (31–76, 11,3)	0,6
Женский пол	17 (65,4%)	35 (61,4%)	19 (44,2%)	0,2
Сопутствующая патология	5 (19,2%)	13 (22,8%)	4 (9,3%)	0,2
Сердечно-сосудистая патология	3 (11,5%)	7 (12,3%)	2 (4,7%)	0,4
Сахарный диабет	0	4 (7%)	1 (2,3%)	0,3
Первично-множественная опухоль	3 (11,5%)	3 (5,3%)	1 (2,3%)	0,3
Индекс Т:				
1	0	0	0	
2	2 (7,7%)	4 (7%)	2 (4,7%)	0,8
3	11 (42,3%)	31 (54,4%)	30 (69,8%)	0,04
4	7 (26,9%)	21 (36,8%)	11 (25,6%)	0,4
Нет данных	6 (23,1%)	1 (1,8%)	0	<0,001
Индекс N:				
0	5 (19,2%)	36 (63,2%)	32 (74,4%)	<0,001
1	3 (11,5%)	9 (15,8%)	2 (4,7%)	0,2
2	10 (38,5%)	8 (14%)	8 (18,6%)	0,04
Нет данных	8 (30,8%)	4 (7%)	1 (2,3%)	<0,001
Синхронные метастазы	13 (50%)	11 (19,3%)	5 (11,6%)	0,002
Стадия:				
1	2 (7,7%)	0	5 (11,6%)	0,01
2	3 (11,5%)	18 (31,6%)	14 (32,6%)	0,1
3	7 (26,9%)	28 (49,1%)	19 (44,2%)	0,2
4	13 (50%)	11 (19,3%)	5 (11,6%)	0,002
Нет данных	1 (3,8%)	0	0	0,2
Перстневидноклеточный компонент	0	0	1 (2,3%)	0,5
Муцинозный компонент	3 (11,5%)	11 (19,3%)	10 (23,3%)	0,5
Степень злокачественности:				
G1	3 (11,5%)	5 (8,8%)	4 (9,3%)	0,9
G2	9 (34,6%)	36 (63,1%)	28 (65,1%)	0,03
G3	6 (23,1%)	6 (10,5%)	5 (11,6%)	0,3
Нет данных	8 (30,8%)	10 (17,6%)	5 (11,6%)	0,2
Тип мутации:				
V600	25 (96,2%)	–	–	–
Не V600	1 (3,8%)	–	–	–

Собственные исследования

Таблица 1. Характеристика пациентов, в зависимости от мутационного статуса опухоли (продолжение)

Признак	mBRAF n=26 (100%)	mRAS n=57 (100%)	wtRAS/wtBRAF n=43 (100%)	p
Микросателлитная нестабильность:				
MSS	7 (26,9%)	—	—	—
MSI-L	2 (7,7%)	—	—	—
MSI-H	1 (3,8%) (10% среди тех, кому определена)	—	—	—
Нет данных	16 (61,5%)	—	—	—
Локализация первичной опухоли:				
Аппендикулярный отросток	1 (3,8%)	2 (3,5%)	1 (2,3%)	1,0
Слепая кишка	2 (7,7%)	6 (10,5%)	2 (4,7%)	0,6
Восходящий отдел	4 (15,4%)	5 (8,8%)	1 (2,3%)	0,1
Печеночный изгиб	2 (7,7%)	1 (1,8%)	1 (2,3%)	0,4
Поперечная ободочная кишка	3 (11,5%)	8 (14%)	3 (7%)	0,6
Селезеночный изгиб	0	6 (10,5%)	2 (4,7%)	0,2
Нисходящий отдел	1 (3,8%)	1 (1,8%)	1 (2,3%)	0,8
Сигмовидная кишка	4 (15,4%)	8 (14%)	12 (27,9%)	0,2
Прямая кишка	9 (34,6%)	20 (35,1%)	20 (46,5%)	0,5
Адъювантная химиотерапия	10 (38,5%)	20 (35,1%)	12 (27,9%)	0,6
Схема адъювантной химиотерапии:				
Фторпиримидины	4 (40%)	5 (25%)	2 (16,7%)	0,3
Оксалиплатин со фторпиримидинами	6 (60%)	15 (75%)	10 (83,3%)	1,0
Локализация метастазов при прогрессировании:				
Печень	14 (53,8%)	27 (47,4%)	29 (67,4%)	0,1
Легкие	7 (26,9%)	16 (28,1%)	9 (20,9%)	0,7
Яичники	3 (11,5%)	4 (7%)	4 (9,3%)	0,8
Брюшина	10 (38,5%)	11 (19,3%)	1 (2,3%)	<0,001
Забрюшинные лимфоузлы	5 (19,2%)	5 (8,8%)	2 (4,7%)	0,2
Местный рецидив	5 (19,2%)	3 (5,3%)	0	0,008
Лимфоузлы средостения	2 (7,7%)	2 (3,5%)	1 (2,3%)	0,6
Периферические лимфоузлы	3 (11,5%)	3 (5,3%)	1 (2,3%)	0,2
Головной мозг	2 (7,7%)	1 (1,8%)	0	0,1
Асцит	0	3 (5,3%)	1 (2,3%)	0,5
Количество органов с метастазами:				
1	11 (42,3%)	33 (57,9%)	34 (79,1%)	0,006
2	7 (26,9%)	13 (22,8%)	8 (18,6%)	0,7
3 и более	8 (30,8%)	11 (19,3%)	1 (2,3%)	0,002

в группе с мутацией в гене *BRAF* случаев послеоперационной летальности.

При сравнении выживаемости без признаков болезни наихудший показатель медианы был достигнут в группе пациентов с мутацией в гене *BRAF* — 7 месяцев против 14 месяцев при мутации в генах *RAS* (ОР 0,4, 94% ДИ 0,23–0,7,

$p=0,006$); медиана выживаемости без признаков болезни в группе с диким типом генов *RAS* и *BRAF* не была достигнута (ОР 0,2, 95% ДИ 0,11–0,45, $p<0,001$) (рис. 1).

При сравнении показателей ОВ выявлены аналогичные закономерности: медиана ОВ в группе с мутацией в гене *BRAF* составила 26 месяцев против 38 месяцев в группе с мутацией в генах *RAS* (ОР 0,8, 95% ДИ 0,33–1,98, $p=0,6$) и 49 месяцев в группе *wtRAS/wtBRAF* (ОР 0,46, 95% ДИ 0,17–1,24, $p=0,1$). При этом медиана наблюдения за пациентами составила 8 месяцев (от 1 до 49) (рис. 2).

Отдельно проведен анализ выживаемости без признаков болезни пациентов с мутацией в гене *BRAF* в зависимости от сроков операции и локализации метастазов, за исключением случаев паллиативных операций на фоне прогрессирования ($n=22$) (рис. 3 и табл. 3). Значимых различий между группами выполнения метастазэктомии на первом этапе и группой с периоперационным назначением химиотерапии получено не было: медианы выживаемости без признаков болезни составили 7,0 и 4,0 месяца, соответственно (ОР 1,9, 95% ДИ 0,67–5,7, $p=0,2$).

Как видно из табл. 3, только удаление рецидивных опухолей и при поражении забрюшинных лимфоузлов

Таблица 2. Характеристика хирургических вмешательств при mBRAF

Признак	n=26 (100%)
Операция на органе:	
Яичники	3 (11,5%)
Головной мозг	3 (11,5%)
Печень	9 (34,6%)
Удаление рецидива +/- забрюшинные лимфоузлы	3 (11,5%)
Брюшина	5 (19,2%)
Легкое	3 (11,5%)
Резекция в объеме R0	23 (88,5%)
Время выполнения метастазэктомии:	
Операция на первом этапе вместе с удалением первичной опухоли	14 (53,8%)
Периоперационная химиотерапия	8 (30,8%)
Операция на прогрессировании	4 (15,4%)

Собственные исследования

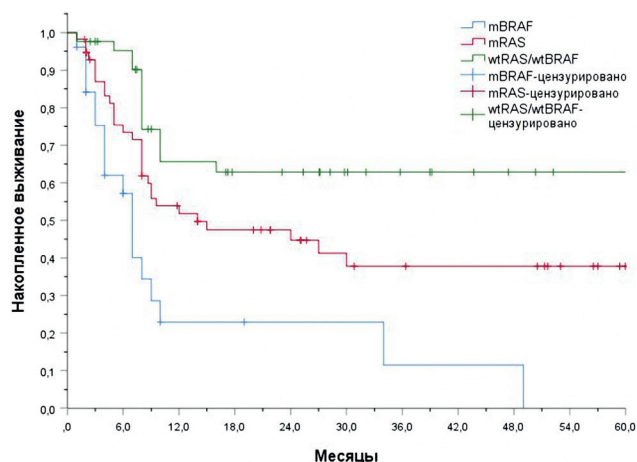


Рисунок 1. Сравнение выживаемости без прогрессирования пациентов, которым проводилась метастазэктомия в зависимости от мутационного статуса.

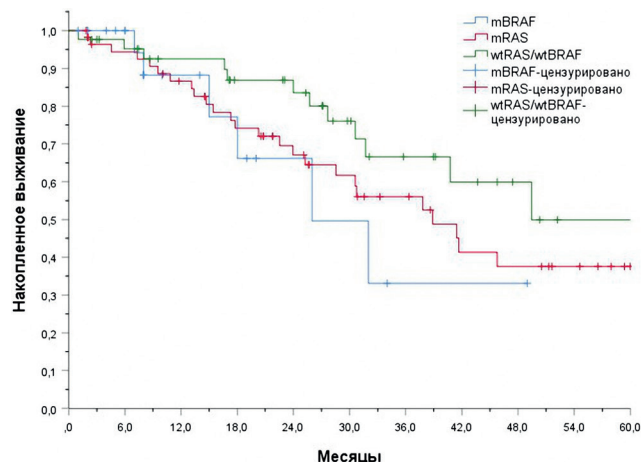


Рисунок 2. Сравнение общей выживаемости пациентов, которым проводилась метастазэктомия в зависимости от мутационного статуса.

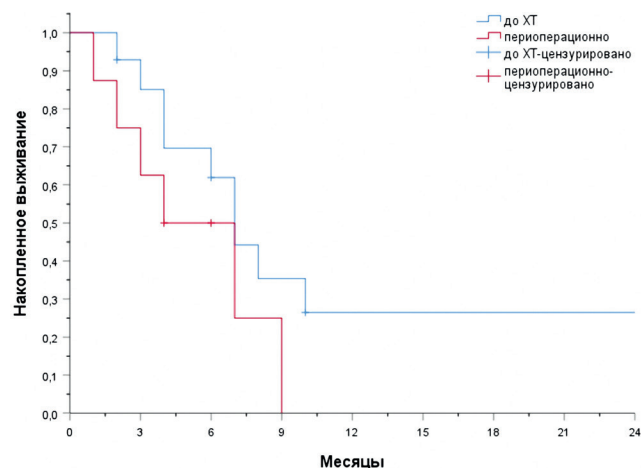


Рисунок 3. Сравнение выживаемости пациентов, которым проводилась метастазэктомия в зависимости от сроков операции.

Таблица 3. Медианы выживаемости без признаков болезни пациентов с мутацией в гене BRAF, которым выполнялась метастазэктомия, в зависимости от органа поражения

Орган поражения	N (%)	Медиана ВБПБ, мес.
Яичники	1 (4,5%)	10
Головной мозг	3 (13,6%)	7
Печень	9 (40,9%)	7
Рецидив +/- забрюшинные лимфоузлы	2 (9,1%)	2
Брюшина	4 (18,2%)	8
Легкое	3 (13,6%)	6

ВБПБ — выживаемость без признаков болезни

метастазами было ассоциировано с крайне низкой выживаемостью без признаков болезни, тогда как при удалении изолированных метастазов в печени, легких или по брюшине возможно достичь медианы данного показателя на уровне 6–8 месяцев.

Обсуждение

По результатам нашего исследования выживаемость без признаков болезни при удалении метастазов у больных метастатическим раком с мутацией в гене *BRAF* составила 7 месяцев, что значительно ниже в сравнении с пациентами с другими мутационными фенотипами. В связи с этим наличие информации по данной альтерации необходимо учитывать при планировании хирургического удаления метастазов. При этом медиана ОВ пациентов с мутацией в гене *BRAF* оказалась довольно высокой (26 месяцев), что можно объяснить коротким периодом наблюдения за пациентами.

В литературе опыт хирургии метастазов рака толстой кишки при мутации в гене *BRAF* ограничен небольшими ретроспективными исследованиями. Так, клиника MD Anderson представила результаты лечения 25 пациентов с мутацией в гене *BRAF* с длительной ОВ (медиана — 84 месяца), из них 10 была выполнена метастазэктомия и 2 — регионарная лучевая терапия. В этой подгруппе пациентов медиана ОВ составила 58 месяцев. Именно за счет этой подгруппы, а также за счет пациентов, которым при синхронном наличии микросателлитной нестабильности проводилась иммунотерапия, и была достигнута длительная выживаемость в общей группе пациентов [12].

Моран с соавторами в 2020 году представил опыт работы клиник Испании, отобрав 21 больного с мутацией в гене *BRAF* и сравнил их выживаемость с пациентами с диким типом гена после хирургического удаления метастазов. Медиана ОВ хотя и была ниже в сравнении с группой ди-

Собственные исследования

кого типа гена, но соответствовала нашим результатам — 24,8 против 41,56 месяцев ($p=0,02$). При этом в сравнении с пациентами без метастазэктомии общая выживаемость была выше в группе с хирургией метастазов — 38,2 против 18,5 месяцев, $p=0,0435$ [13].

Prassana с соавторами сравнил выживаемость 30 пациентов с мутацией в гене *BRAF* с 483 пациентами с диким типом гена после метастазэктомии. Безрецидивная выживаемость значимо не различалась между группами: 16 против 19 месяцев (ОР 1,5, $p=0,09$). Однако медиана ОВ была в практически в 2 раза ниже при мутации: 25 против 48 месяцев (ОР 1,9, $p=0,009$). Интересно, что при многофакторном анализе в общей популяции больных после метастазэктомии, наличие мутации в гене *BRAF* не обладало независимым негативным влиянием на ОВ (ОР 1,39, 95% ДИ 0,8–2,43, $p=0,247$). В то же время метастазэктомия значимо улучшала показатели общей выживаемости в сравнении с пациентами, которым метастазы не удалялись (ОР 0,34, 95% ДИ 0,18–0,65, $p=0,001$). В отличие от нашей выборки, в данной работе большинство операций выполнялось спустя 12 месяцев с момента постановки диагноза. Не отмечено улучшения выживаемости при метастазэктомии в случае поражения более 1 органа метастазами (ОР 0,86, $p=0,7$) или при поражении метастазами только брюшины или большого сальника (ОР 0,64, $p=0,36$) [14].

В еще одной относительно крупной работе была изучена эффективность резекций печени с метастазами у 43 пациентов с мутацией в гене *BRAF*, в качестве контроля выступали 480 пациентов с *wtKRAS/wtBRAF* и 326 пациентов с *mKRAS*-фенотипом. При многофакторном анализе наличие мутации в гене *BRAF* V600E, но не других *BRAF*-мутаций, значимо ухудшало выживаемость без признаков болезни (ОР 2,04, 95% ДИ 1,3–3,2, $p=0,002$) и ОВ (ОР 2,76, 95% ДИ 1,74–4,37, $p<0,001$) [15].

В работе Johnson с соавторами 21 из 52 пациентов выполнена операция (метастазэктомия) на печени. Медиана ОВ для всех 52 пациентов составила 25,0 месяцев, в группе метастазэктомии — 29,1 месяца против 13,6 месяцев в группе без нее (ОР 0,52, 95% ДИ 0,28–0,97, $p=0,03$), что подтверждено и в многофакторном анализе. Медиана выживаемости без признаков болезни составила 9,7 месяцев [16]. Более скромные результаты в отношении выживаемости без признаков болезни после резекции печени с метастазами при мутации в гене *BRAF* ($n=12$) продемонстрировал Schirripa с соавторами в сравнении с *mRAS* ($n=160$) и *wtRAS/wtBRAF* ($n=137$) популяциями: 5,7, 11 и 14,4 месяцев, соответственно ($p=0,043$). В многофакторном анализе наличие мутации в гене *BRAF* подтвердило свое негативное прогностическое значение (ОР 2,31, 95% ДИ 1,09–4,87, $p=0,029$). Аналогичные результаты были достигнуты и в отношении ОВ — ОР 1,47, 95% ДИ 1,05–2,07, $p=0,025$ [17]. Такие же неудовлетворительные результаты в отношении выживаемости без прогрессирования были получены и в исследовании Teng с соавторами, правда, всего на 6 пациентах [18].

В более раннем исследовании Yaeger с соавторами 32 пациентам с мутацией в гене *BRAF* была выполнена метастазэктомия, чаще в объеме резекции печени. При этом частота метастазэктомий была ниже в сравнении с другими мутационными фенотипами: 26% против 41%, $p<0,01$. Медиана безрецидивной выживаемости проигрывала в сравнении с пациентами без мутации: 7 против 11 месяцев ($p=0,084$). Тем не менее, 61% больных были живы после 2 лет наблюдения [19].

Отдельный опыт представлен и в отношении перитонеумэктомии при мутации в гене *BRAF*. Из 180 пациентов, которым была выполнена полная циторедукция с HIPEC, мутация в гене *BRAF* выявлена в 23,4% наблюдений (в 16,4% — *MSS*, в 7% — *MSI-H*-фенотип). Трехлетняя выживаемость без прогрессирования в группе *mBRAF/MSI-H* составила 38,9% против 24,3% в группе *wtKRAS/wtBRAF*, 13,2% в группе *mKRAS* и 17,9% в группе *mBRAF/MSS*-фенотипа. Медиана ОВ составила: 59 месяцев, 30 месяцев, 41 месяц и 22 месяца, соответственно [20].

Таким образом, если принять во внимание, что выживаемость без прогрессирования в первой линии или во второй линии при применении даже ингибиторов *BRAF* с анти-EGFR-антителами при мутации в гене *BRAF* составляет 5 месяцев [21], то вариант лечения, который дает 7 месяцев дополнительной выживаемости без признаков болезни можно рассматривать к применению в клинической практике. С другой стороны, разнородность показателей выживаемости, полученной в нашей работе в зависимости от локализации метастазов, говорит о необходимости отбора пациентов на метастазэктомию даже при изолированном поражении опухоли. Так, удаление рецидивных опухолей и забрюшинных лимфоузлов ассоциировано с крайне низкой выживаемостью без признаков болезни, тогда как при удалении изолированных метастазов в печени, легких или по брюшине возможно достичь медианы данного показателя на уровне 6–8 месяцев. Данный тезис поддерживают результаты приведенного выше исследования из Висконсина. Авторы показали, что пациенты с поражением печени и легких чаще встречаются среди долгожителей с мутацией в гене *BRAF* [12]. Можно вспомнить и результаты исследования прогностических факторов при мутации в гене *BRAF* среди пациентов, которым проводилась терапия таргетными препаратами (ингибиторами *BRAF* с анти-EGFR-антителами с или без ингибиторов MEK) в исследовании Montañá с соавторами. При хорошем функциональном статусе (ECOG 0) и нормальном уровне РЭА медиана ОВ не была достигнута, при одном неблагоприятном факторе прогноза (ECOG1 или повышенный уровень РЭА) медиана составила 13,5 месяцев, при двух факторах неблагоприятного прогноза — 5,6 месяцев [22].

Интересно, что проведение периоперационной химиотерапии не влияло на выживаемость без прогрессирования заболевания в сравнении с пациентами, которым удалялись метастазы на первом этапе в нашем исследовании.

Вероятно, это связано с тем, что на первом этапе удалялись метастазы с меньшим объемом поражения органа — изолированное поражение тазовой брюшины, небольшое число метастазов в печени и т. п.

Основной недостаток нашей работы является ретроспективный его характер, и небольшое число пациентов, разнородность хирургических вмешательств в выборке, что не позволяет адекватно оценить прогностическую роль различных признаков, в том числе и время хирургического вмешательства, количества и размеров очагов в печени, эффективность системной терапии перед хирургическим этапом, а также разработать модель по отбору

больных с мутацией в гене *BRAF* на хирургическое удаление метастазов.

Заключение

Прогноз больных с мутацией в гене *BRAF* после хирургического удаления метастазов хуже в сравнении с пациентами с другим мутационным фенотипом. Тем не менее, данные литературы, а также результаты нашего исследования подтверждают возможность выполнения метастазэктомии в этой группе неблагоприятного прогноза, но с тщательным отбором пациентов.

DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3-5-14

For citation: Fedyanin M. Yu., Elsnukaeva H. H.-M., Demidova I. A., Stroyakovskii D. L., Shelygin Yu. A., Tsukanov A. S. et al. Resection of metastases in patients with *BRAF* mutated metastatic colon cancer: results of a multicenter retrospective study. *Malignant Tumors*. 2021; 11 (3) : 5–14 (In Russ.)

RESECTION OF METASTASES IN PATIENTS WITH *BRAF* MUTATED METASTATIC COLON CANCER: RESULTS OF A MULTICENTER RETROSPECTIVE STUDY

M. Yu. Fedyanin^{1,9}, H. H.-M. Elsnukaeva¹, I. A. Demidova², D. L. Stroyakovskii², Yu. A. Shelygin³, A. S. Tsukanov³, Yu. S. Sergeev¹, A. A. Ponomarenko³, M. V. Panina³, V. P. Shubin³, F. V. Moiseenko⁴, E. Yu. Karpenko⁵, L. V. Bolotina⁵, A. V. Kudriavtseva⁵, M. L. Filipenko⁶, M. E. Voskoboev⁸, I. P. Oskorbin⁷, L. Yu. Vladimirova⁷, O. I. Kit⁷, A. M. Stroganova¹, S. L. Dranko¹, A. I. Senderovich¹⁰, A. A. Tryakin¹, S. A. Tjulanin¹

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

² Moscow Municipal Oncological Hospital No. 62, Moscow Department of Health, Moscow, Russia

³ National Medical Research Center of Coloproctology named after A. N. Ryzhikh, Moscow, Russia

⁴ Saint Petersburg Clinical Research and Practice Centre for Specialized Care (Oncological), Saint Petersburg, Russia

⁵ P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia

⁶ Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

⁷ National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia

⁸ Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

⁹ Peoples Friendship University of Russia, Moscow, Russia

¹⁰ Central Clinical Hospital with Polyclinic, Moscow, Russia

Abstract

Introduction: local treatment of metastases is an integral part of colon cancer treatment. However, there is not enough data on the efficacy of surgical resection of metastases in patients with a *BRAF* gene mutation to recommend this approach in routine practice. We initiated a retrospective multicenter study to assess the incidence of *BRAF* gene mutations in patients with metastatic colon cancer and to study the efficacy of metastasectomy in this group of patients.

Materials and methods: we selected all patients who underwent surgical resection of metastases in various sites from the database of patients with *BRAF* gene mutations created as a result of a multicenter retrospective study with participation of 7 clinics in the Russian Federation. All 57 patients with *RAS* gene mutations and 43 patients with wild-type *RAS* and *BRAF* genes who also underwent surgical resection of metastases at any stage of treatment were selected from the register of the Chemotherapy Department No. 2 of the NMRC of Oncology named after N. N. Blokhin for comparative analysis. Disease-free survival and overall survival were used as primary efficacy criteria.

Results: we found 26 patients with *BRAF* gene mutations who underwent surgical resection of metastases. When comparing disease-free survival, the worst median was achieved in the group of patients with *BRAF* gene mutations:

Собственные исследования

7 months versus 14 months in patients with *RAS* gene mutations (HR 0.4, 94 % CI 0.23–0.7, $P = 0.006$); median disease-free survival was not achieved in the wild-type *RAS* and *BRAF* group (HR 0.2, 95 % CI 0.11–0.45, $P < 0.001$). The median overall survival in the *BRAF* gene mutation group was 26 months versus 38 months in the *RAS* gene mutations group (HR 0.8, 95 % CI 0.33–1.98, $P = 0.6$) and 49 months in the wt*RAS*/wt*BRAF* group (RR 0.46, 95 % CI 0.17–1.24, $P = 0.1$). Resection of recurrent tumors in patients with metastases in retroperitoneal lymph nodes was associated with extremely low disease-free survival (2 months); at the same time, disease-free survival was 7 months after resection of isolated metastases in the liver and 8 months for metastases in the peritoneum.

Conclusion: prognosis of patients with a *BRAF* gene mutation after surgical resection of metastases is worse than in patients with a different mutation phenotype. Nevertheless, literature data, as well as the results of our study, confirm the possibility of performing metastasectomy with careful selection of patients.

Key words: colon cancer, metastasectomy, *BRAF* gene mutation

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: fedyaninmu@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

Irina A. Demidova, MD, PhD, Head of the Laboratory of Molecular Biology, Moscow Municipal Oncological Hospital No. 62, Moscow, Russia

Daniil L. Stroyakovskii, MD, PhD, Head of the Chemotherapy Department, Moscow Municipal Oncological Hospital No. 62, Moscow, Russia

Yurii A. Shelygin, MD, PhD, DSc, Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Scientific Director, National Medical Research Center of Coloproctology named after A. N. Ryzhikh, Moscow, Russia

Aleksey S. Tsukanov, MD, PhD, DSc, Leading Researcher, Head of the Laboratory Genetics Department, National Medical Research Center of Coloproctology named after A. N. Ryzhikh, Moscow, Russia

Yurii S. Sergeev, MD, PhD, Oncologist at the Surgical Department, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Aleksey A. Ponomarenko, MD, PhD, DSc, Leading Researcher of the 3th Surgical Department (Rectal Oncology), National Medical Research Center of Coloproctology named after A. N. Ryzhikh, Moscow, Russia

Maria V. Panina, MD, PhD, Oncologist of the Department of Anticancer Chemotherapy, National Medical Research Center of Coloproctology named after A. N. Ryzhikh, Moscow, Russia

Vitaliy P. Shubin, MD, PhD biol., Senior Researcher, National Medical Research Center of Coloproctology named after A. N. Ryzhikh, Moscow, Russia

Fyodor V. Moiseenko, MD, PhD, DSc, Head of Chemotherapy Department, Saint Petersburg Clinical Research and Practice Centre for Specialized Care (Oncological), Saint Petersburg, Russia

Elena Yu. Karpenko, Junior Researcher, Chemotherapy Department, Department of Tumor Drug Treatment, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia

Larisa V. Bolotina, MD, PhD, DSc, Head of the Chemotherapy Department, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia

Anna V. Kudriavtseva, MD, PhD biol., Researcher, Department of Pathology, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia

Maksim L. Filipenko, MD, PhD biol., Chief Researcher, Head of the Pharmacogenomics Laboratory, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

Mikhail E. Voskoboev, Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

Igor P. Oskorbin, MD, PhD biol., Junior Researcher, Pharmacogenomics Laboratory, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

Lubov Yu. Vladimirova, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Tumor Drug Treatment, Head of the Department of Anticancer Drug Therapy, Rostov-on-Don, Russia

Oleg I. Kit, MD, PhD, DSc, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, General Director, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia

Anna M. Stroganova, MD, PhD, Head of the Molecular Biology Laboratory, Department of Morphological and Molecular Genetic Diagnostics of Tumors, Research Institute of Clinical Oncology, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Svetlana L. Dranko, Laboratory Geneticist, Molecular Biology Laboratory, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Anastasiya I. Senderovich, MD, PhD, Laboratory Geneticist, Laboratory of Immunomorphology and Molecular Genetics, Central Clinical Hospital with Polyclinic, Moscow, Russia

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, Moscow, Russia

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 / REFERENCES

1. Engstrand J, Nilsson H, Strömberg C, et al. Colorectal cancer liver metastases – a population-based study on incidence, management and survival. *BMC Cancer*. 2018; 18: 78.
2. Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ, Eng C, Sargent DJ, Larson DW, Grothey A, Vauthey JN, Nagorney DM, McWilliams RR. Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2009 Aug 1;27 (22):3677-83. doi: 10.1200/JCO. 2008.20.5278.
3. Adam R, Yi B, Innominato PF, Barroso E, Laurent C, Giulianti F, Capussotti L, Lapointe R, Regimbeau JM, Lopez – Ben S, Isoniemi H, Hubert C, Lin JK, Gruenberger T, Elias D, Skipenko OG, Guglielmi A, LiverMetSurvey International Contributing Centers. Resection of colorectal liver metastases after second-line chemotherapy: is it worthwhile? A LiverMetSurvey analysis of 6415 patients. *Eur J Cancer*. 2017 Jun;78:7-15. doi: 10.1016/j. ejca. 2017.03.009.
4. Spolverato G, Ejaz A, Azad N and Pawlik TM. Surgery for colorectal liver metastases: The evolution of determining prognosis. *World J Gastrointest Oncol*. 2013 Dec 15; 5 (12): 207–221. doi: 10.4251/wjgo. v5. i12.207.
5. Rahbari NN, Reissfelder C, Schulze-Bergkamen H, Jäger D, Büchler MW, Weitz J, Koch M. Adjuvant therapy after resection of colorectal liver metastases: the predictive value of the MSKCC clinical risk score in the era of modern chemotherapy. *BMC Cancer*. 2014;14:174. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-174>.
6. de Jong MC, Pulitano C, Ribero D, Strub J, Mentha G, Schulick RD, Choti MA, Aldrighetti L, Capussotti L, Pawlik TM. Rates and patterns of recurrence following curative intent surgery for colorectal liver metastasis: an international multi-institutional analysis of 1669 patients. *Ann Surg*. 2009 Sep;250 (3):440-8. doi: 10.1097/SLA. 0b013e3181b4539b.
7. Modest DP, Ricard I, Heinemann V, Hegewisch-Becker S, Schmiegeler W, Porschen R, Stintzing S, Graeven U, Arnold D, von Weikersthal L F, Giessen-Jung C, Stahler A, Schmoll HJ, Jung A, Kirchner T, Tannapfel A, Reinacher-Schick A. Outcome according to *KRAS*-, *NRAS*- and *BRAF*-mutation as well as *KRAS* mutation variants: pooled analysis of five randomized trials in metastatic colorectal cancer by the AIO colorectal cancer study group. *Ann Oncol*. 2016 Sep;27 (9):1746-53. doi: 10.1093/annonc/mdw261. Epub 2016 Jun 29.
8. Chu JE, Johnson B, Morris VK, Raghav KPS, Swanson L, Lim HJ, Renouf DJ, Gill S, Wolber R, Karsan A, Schaeffer DF, Kopetz S, Loree JM. Population-based screening for *BRAF* V600E in metastatic colorectal cancer (mCRC) to reveal true prognosis. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37, no. 15_suppl: 3579-3579. DOI: 10.1200/JCO. 2019.37.15_suppl. 3579.
9. Taieb J, Kourie HR, Emile JF, Le Malicot K, Balogoun R, Tabernero J, Mini E, Folprecht G, Van Laethem JL, Mulot C, Bouché O, Aparicio T, Michel P, Thaler J, Bridgewater J, Van Cutsem E, Perkins G, Lepage C, Salazar R, Laurent-Puig P, Pan-European Trials in Alimentary Tract Cancer (PETACC) -8 Investigators. Association of prognostic value of primary tumor location in stage III colon cancer with *RAS* and *BRAF* mutational status. *JAMA Oncol*. 2018 Jul 12;4 (7):e173695. doi: 10.1001/jamaoncol. 2017.3695.
10. Renaud S, Romain B, Falcoz P-E, Olland A, Santelmo N, Brigand C, Rohr S, Guenot D, Massard G. *KRAS* and *BRAF* mutations are prognostic biomarkers in patients undergoing lung metastasectomy of colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2015 Feb 17;112 (4):720-8. doi: 10.1038/bjc. 2014.499.
11. Hernández-Sandoval JA, Gutiérrez-Angulo M, Magaña-Torres MT, Alvizo-Rodríguez CR, Ramírez-Plascencia HHF, Flores-López BA, Valenzuela-Pérez JA, Peregrina-Sandoval J, Moreno-Ortiz JM, Domínguez-Valentín M, de la Luz Ayala-Madrigal M. Prevalence of the *BRAF* p. v600e variant in patients with colorectal cancer from Mexico and its estimated frequency in Latin American and Caribbean populations. *J Investig Med*. 2020 Jun;68 (5):985-991. doi: 10.1136/jim-2020-001301. *Oncol Rep*. <https://doi.org/10.3892/or. 2011.1217>.

Собственные исследования

12. Morris VK, Kee BK, Overman MJ, Fogelman DR, Dasari A, Raghav KPS, Shureiqi I, Johnson B, Parseghian CM, Wolff RA, Eng C, Garg N, Kopetz S. Clinical and pathologic factors associated with survival in BRAFV600E colorectal cancers. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 4047). DOI: 10.1200/JCO. 2020.38.15_suppl. 4047.
13. Ortega L, Beranek MB, Alonso NG, Alsar JS, Bianchi MA, Valles MA, Salcedo IA, Gallego IG, González GG, Pérez-Solero GT, Martín AJM, Ferrándiz AC, Blanco-Codesido M, Martín M, García-Alfonso P. Metastases resection in colorectal cancer patients with mutation in oncogene BRAF or tumors located on the right side: Experience at the HGUGM. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 4041). DOI: 10.1200/JCO. 2020.38.15_suppl. 4041.
14. Prasanna T, Wong R, Price T, Shapiro J, Tie J, Wong HL, Nott L, Roder D, Lee M, Kosmider S, Jalali A, Burge M, Padbury R, Maddern G, Carruthers S, Moore J, Sorich M, Karapetis CS, Gibbs P, Yip D. Metastasectomy and BRAF mutation; an analysis of survival outcome in metastatic colorectal cancer. Curr Probl Cancer. 2020 Aug 14;100637. doi: 10.1016/j. currproblcancer. 2020.100637. Online ahead of print.
15. Margonis GA, Buettner S, Andreatos N, Kim Y, Wagner D, Sasaki K, Beer A, Schwarz C, Løes IM, Smolle M, Kamphues C, He J, Pawlik TM, Kaczirek K, Poultides G, Lønning PE, Cameron JL, Burkhart RA, Gerger A, Aucejo FN, Kreis ME, Wolfgang CL, Weiss MJ. Association of BRAF mutations with survival and recurrence in surgically treated patients with metastatic colorectal liver cancer. JAMA Surg. 2018 Jul 18;153 (7):e180996. doi: 10.1001/jamasurg. 2018.0996.
16. Johnson B, Jin Z, Truty MJ, et al. Impact of metastasectomy in the multimodality approach for braf v600e metastatic colorectal cancer: the Mayo Clinic experience. Oncologist. 2018;23:128–134. doi:10.1634/theoncologist. 2017-0230.
17. Schirripa M, Bergamo F, Cremolini C, et al. BRAF and RAS mutations as prognostic factors in metastatic colorectal cancer patients undergoing liver resection. Br J Cancer. 2015;112:1921–1928. doi:10.1038/bjc. 2015.142.
18. Teng HW, Huang YC, Lin JK et al. BRAF mutation is a prognostic biomarker for colorectal liver metastasectomy. J Surg Oncol 2012;106:123–129.
19. Yaeger R, Cercek A, Chou JF et al. BRAF mutation predicts for poor outcomes after metastasectomy in patients with metastatic colorectal cancer. Cancer 2014;120:2316–2324.
20. Larsen SG, Dueland S, Goscinski M, et al. Survival according to mutations in BRAF, KRAS, or microsatellite instability (MSI-H) after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in patients with peritoneal metastases from colorectal cancer. J Clin Oncol. 2019;37 (15_suppl): 3565. doi:10.1200/JCO. 2019.37.15_suppl. 3565.
21. Montaña JR, Martini G, Baraibar I, Villacampa G, Comas R, Ciardiello D, Garcia A, Yague XH, Queralt B, Salvia AS, Argiles G, Cuadra JL, Toledo RA, Chicote I, Mulet N, Vivancos A, Palmer HG, Dienstmann R, Tabernero J, Elez E. Patient and tumor characteristics as determinants of overall survival (OS) in BRAF V600 mutant (mt) metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with doublet or triplet targeted therapy. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 4112). DOI: 10.1200/JCO. 2020.38.15_suppl. 4112.
22. Montaña JR, Martini G, Baraibar I, Villacampa G, Comas R, Ciardiello D, Garcia A, Yague XH, Queralt B, Salvia AS, Argiles G, Cuadra JL, Toledo RA, Chicote I, Mulet N, Vivancos A, Palmer HG, Dienstmann R, Tabernero J, Elez E. Patient and tumor characteristics as determinants of overall survival (OS) in BRAF V600 mutant (mt) metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with doublet or triplet targeted therapy. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 4112). DOI: 10.1200/JCO. 2020.38.15_suppl. 4112.

DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3-15-22

Цитирование: Заридзе Д.Г., Мукерия А.Ф., Шаньгина О.В., Стилиди И.С. Отказ от курения после постановки диагноза рака легкого улучшает прогноз заболевания. Злокачественные опухоли. 2021 ; 11 (3) : 15–22

ОТКАЗ ОТ КУРЕНИЯ ПОСЛЕ ПОСТАНОВКИ ДИАГНОЗА РАКА ЛЕГКОГО УЛУЧШАЕТ ПРОГНОЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Д.Г. Заридзе, А.Ф. Мукерия, О.В. Шаньгина, И.С. Стилиди

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

Аннотация: Представленное клинико-эпидемиологическое исследование — первое в мире крупное проспективное исследование, в котором изучался эффект отказа от курения после постановки диагноза рака легкого (РЛ) на прогноз. Проследование 517 пациентов с НМКРЛ в течение 7 лет в среднем показало, что продолжение курения после постановки диагноза — очень серьезный негативный прогностический фактор. В то же время отказ от курения улучшает общую выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП) на 22,6 месяцев и снижает специфическую онкологическую смертность на 22,8 месяцев; также отмечено снижение риска смертности от всех причин на 33%, риска прогрессирования — на 30% и риска специфической онкологической смертности — на 25%. В нашей когорте почти 60% больных после постановки диагноза продолжали курить. Среди них имела место предотвратимая избыточная смертность, которая в результате сократила им жизнь на 2 года.

Полученный в нашей работе положительный эффект отказа от курения после постановки диагноза значительно превосходит «значимую пользу» (meaningful benefit) — достижение медианы улучшения общей выживаемости в пределах 2,5–6 месяцев для противоопухолевых препаратов, предложенную Американским обществом клинических онкологов (ASCO). Более того, из исследования следует, что польза отказа от курения после постановки диагноза РЛ, как минимум, равнозначна, или превосходит значимые результаты, полученные в клинических исследованиях эффективности инновационных методов лечения РЛ.

Мы надеемся, что результаты нашего исследования будут способствовать включению отказа от курения в клинические рекомендации по лечению НМКРЛ и других онкологических заболеваний. Программа лечения онкологических больных должна включать научно обоснованные методы отказа от курения, представленные в виде «Клинических рекомендаций по отказу от курения для онкологических больных».

Лечение табакокурения у пациентов с онкологическим диагнозом экономически выгодно для системы здравоохранения, особенно по сравнению с другими методами лечения. И, наоборот, продолжение курения после диагноза значительно увеличивает траты на лечение.

Внедрение в практику лечения больных с диагнозом РЛ рекомендаций по отказу от курения и лечению никотиновой зависимости на 30–35% улучшит показатель общей смертности у более 60 000 больных РЛ, диагностируемых ежегодно в России. Очевидна клиническая ценность этого метода, с доказанной высокой эффективностью в улучшении продолжительности жизни больных, а в конечном итоге — снижении смертности от рака в России.

Ключевые слова: рак легкого, НМКРЛ, прогноз, выживаемость, смертность, отказ от курения

Доминирующей причиной высокой смертности от злокачественных новообразований (ЗНО) в мире и России являются формы рака, вызванные курением. Почти 25% случаев смерти от ЗНО приходится на рак легкого (РЛ). В 2019 году в России раком легкого заболели 60 113 мужчин и женщин, умерли от этой патологии 50 046 человек [1].

Несмотря на то, что заболеваемость и смертность от РЛ снижается практически во всех развитых странах, РЛ — это ведущая причина онкологической смертности в мире. Стандартизованный показатель смертности от РЛ среди мужчин снизился на 47%, с 73,3/100 000 населения в 1993 году до 38,9/100 000 населения в 2019 году [2]. В то же время популяционная 5-летняя выживаемость больных

РЛ остается без изменений в течение нескольких десятилетий и не превышает, по данным США, 21%. Высокий процент (57%) больных, которым диагноз рака легкого ставится на стадии распространенного процесса. Однако нужно отметить, что 5-летняя выживаемость больных локализованной формой рака легкого также не очень высока (59%), это говорит о том, что скрининг РЛ с использованием низкодозовой компьютерной томографии вряд ли приведет к радикальному улучшению показателей выживаемости [3].

Несмотря на имеющиеся обширные научные данные в области табачного канцерогенеза и эффективности профилактики табакокурения, наши знания о влиянии курения на выживаемость и прогноз онкологических больных, на

Собственные исследования

риск прогрессирования заболевания и эффективность лечения пока недостаточны [4]. Информация об отрицательном влиянии продолжения курения после постановки диагноза на прогноз и выживаемость онкологических больных и лиц, переживших это заболевание, появились почти 40 лет назад. Однако эти данные были впервые официально озвучены главным санитарным врачом США в 2014 году в Белом доме в докладе «Последствия курения для здоровья — 50 лет прогресса» [5]. В докладе представлены результаты исследований, свидетельствующие о негативном влиянии курения после постановки диагноза на общую и онкологическую выживаемость, смертность от всех причин, риск прогрессирования заболевания, развития вторых опухолей, эффективность лечения, резистентность к лечению и его возможную токсичность и осложнения.

В 2019 году нами был представлен обзор литературы [6], в который вошли статьи, опубликованные после 2014 года, т. е. после представления доклада главного санитарного врача США [5]. Из обзора можно сделать вывод, что курение, скорее всего, влияет на прогноз заболевания. Тем не менее, эти данные лимитированы и получены, в основном, в результате ретроспективных исследований, в которых статус курения пациентов фиксировался только на момент постановки диагноза или проведения лечения, без дальнейшего прослеживания. Кроме того, небольшое количество опубликованных проспективных исследований характеризуются ограниченным количеством участников и коротким сроком последующего наблюдения.

В отделе эпидемиологии НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина совместно с Международным агентством по изучению рака (МАИР) было выполнено проспективное клиничко-эпидемиологическое исследование, которое является одним из компонентов совместного международного многоцентрового проекта по изучению молекулярно-эпидемиологических маркеров рака легкого, которое проводится с 2007 года по настоящее время.

Формирование когорты

Российская часть проекта насчитывает 1 970 больных с впервые установленным и подтвержденным диагнозом РЛ на ранних стадиях (I, II, IIIA ст.), которые находились на лечении в 2007–2016 гг. в торакальных отделениях НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина и ГКОБ № 1 г. Москвы. Все включенные в исследование пациенты сразу после госпитализации и подписания формы согласия на участие в проекте и до начала проведения какого-либо лечения были проинтервьюированы прошедшим соответствующую подготовку персоналом по единой стандартной специально разработанной анкете. Анкета состояла из нескольких разделов и включала вопросы, касающиеся основных антропометрических данных, социально-экономических характеристик, медицинского и семейного анамнеза, питания, а также известных и предполагаемых факторов

риска РЛ. Большое внимание при опросе уделялось статусу курения пациента на протяжении всей жизни до момента постановки диагноза и госпитализации с учетом возраста начала и прекращения курения, типа табачных изделий, любых изменений привычек и интенсивности курения и др. Статус курения определялся следующими категориями: «никогда не курившие», «когда-либо курившие» и «курящие в настоящее время». К «курящим в настоящее время» относились те больные, кто выкуривал хотя бы одну сигарету в день на протяжении года до постановки диагноза.

Прослеживание

Для прослеживания из всей когорты были выделены 1240 больных РЛ, проживающих в Москве и Московской области, с различным статусом курения. Прослеживание было начато в 2012 году и проводится по настоящее время, т. е. длительность всего периода наблюдения за больными составляет от 5 до 9 лет с рекордной медианой прослеживания, равной 7 годам. С участниками прослеживания или с членами их семей, а при необходимости и с лечащими врачами через 1 год после выписки из стационара и проведенного лечения осуществлялся первый контакт/опрос, а затем регулярно, раз в год, по телефону или лично, при посещении пациентом клиники, для получения актуальной информации. По результатам опроса каждый год заполняется индивидуальная «Форма прослеживания». Информация для «Формы прослеживания» содержит данные о пациенте за период, прошедший после постановки диагноза/лечения или предыдущего контакта/опроса, и состоит из следующих разделов: клиническое течение заболевания (ремиссия, прогрессирование, вторая опухоль и др.), лечение, в случае смерти — ее причина, статус курения и любые его изменения (отказ, возобновление, изменение интенсивности). Вопрос о статусе курения задавался всем участникам прослеживания каждый раз при осуществлении контакта независимо от того, являлся ли он курильщиком на момент постановки диагноза. Никогда не курившим больным и отказавшимся от этой привычки за год и ранее до постановки диагноза вопрос о курении после задавался для того, чтобы не пропустить случаи начала курения или его возобновления после длительного перерыва. У тех же пациентов, которые курили на момент постановки диагноза, при ежегодном прослеживании интервьюер получал подробную информацию за период, прошедший после последнего контакта, о статусе курения на момент опроса. В случае отказа от курения или возобновления курения уточнялась дата события, при продолжении курения — количество выкуриваемых в день/неделю сигарет и какие-либо другие возможные изменения привычки, если таковые имели место.

Для анализа влияния статуса курения после постановки диагноза на прогноз больных с диагнозом РЛ из 1240 прослеживаемых больных критериям отбора соответствовали

Собственные исследования

722 человека, куривших на момент постановки диагноза. Из этой группы затем были исключены 205 больных из-за отсутствия полноценных данных о статусе курения после постановки диагноза, так как они все скончались до 2012 года, т. е. до начала прослеживания. Таким образом, в окончательный анализ влияния отказа от курения на прогноз вошли 517 пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМКРЛ), курящие на момент постановки диагноза и активно прослеживаемые (рис. 1). В процессе прослеживания они были подразделены на две группы: «продолжающие курить после постановки диагноза» и «отказавшиеся от курения после постановки диагноза».

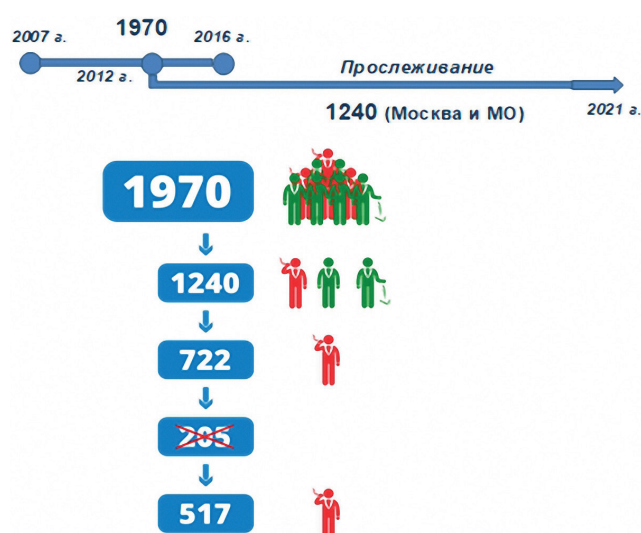


Рисунок 1. Схема дизайна исследования

Статистический анализ

Для оценки общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП) использовались регрессионные модели пропорциональных рисков Кокса. Регрессионные модели конкурирующих рисков Грея, рассматривающие смерть от других причин как альтернативный исход, были использованы для оценки кумулятивной специфической для РЛ смертности среди участников исследования, бросивших курить, по сравнению с продолжающими курить. Во всех моделях время начала наблюдения отсчитывалось от даты постановки диагноза рака. Для оценки вероятности общей выживаемости и рисков смерти от всех причин дата смерти устанавливалась как конец наблюдения, а дата последнего контакта — как дата для цензурирования участников исследования, которые были живы при последнем контакте (7 июня 2020 года). Для оценки выживаемости без прогрессирования дата первого из следующих событий — смерть от любой из причин и смерть от прогрессирования — определяла конец времени наблюдения. Для пациентов, которые были живы в момент последнего контакта и не имели подтвержденных данных о прогрессировании,

дата последнего контакта определяла время цензурирования. Для оценки вероятности специфической для РЛ смерти дата смерти от РЛ определяла конец наблюдения, т. е. наступление события. Дата смерти от иных причин определяла время наступления конкурирующих событий. Для пациентов, которые были живы во время последнего контакта, дата контакта определяла время наступления цензурированного события.

Многовариантная модель была скорректирована по переменным, характеризующим включенных в исследование пациентов, а именно по полу, возрасту, образованию, индексу массы тела, наличию хронических болезней, потреблению алкоголя, кумулятивному количеству сигарет, выкуриваемых к моменту постановки диагноза РЛ, гистологической форме опухоли, стадии опухолевого процесса, хирургическому лечению, химиотерапии, лучевой терапии и году постановки диагноза. Более детальное описание статистических методов и применяемых при анализе статистических пакетов и программного обеспечения дано в online Appendix статьи [7].

Результаты

В анализе влияния статуса курения после постановки диагноза на прогноз больных с диагнозом НМКРЛ на ранних стадиях приняли участие 517 больных, которые активно прослеживались в среднем 7 лет; 220 больных (42,5%) сообщили об отказе от курения после постановки диагноза, 8 из них затем возобновили курение, и 297 (57,4%)

Таблица 1. Выживаемость больных с диагнозом НМКРЛ (I, II–IIIA стадии) в зависимости от статуса курения после постановки диагноза

	Продолжали курить	Бросили курить	P
Больные НМКРЛ, число (%)	297 (57,4)	220 (42,5)	
Общая выживаемость (ОВ)			0,001
Медиана ОВ, лет	4,8	6,6	
Выживаемость 3-х летняя (95% ДИ), %	66,2 (62,3–70,8)	74,5 (69,1–79,3)	
Выживаемость 5-летняя (95% ДИ), %	48,6 (44,3–55,2)	60,6 (53,6–67,1)	
Выживаемость без прогрессирования (ВБП)			0,004
Медиана ВБП, лет	3,9	5,7	
ВБП, 3-летняя (95% ДИ), %	58,3 (53,7–63,5)	67,2 (60,9–72,7)	
ВБП, 5-летняя (95% ДИ) %	43,8 (38,1–48,9)	54,4 (46,7–61,5)	
Смертность от НМКРЛ			0,040
Медиана смертности от НМКРЛ, лет	6,0	7,9	
Смертность от НМКРЛ, 3 летняя (95% ДИ), %	30,1 (25,1–34,4)	23,7 (17,2–27,1)	
Смертность от НМКРЛ, 5 летняя (95% ДИ), %	43,5 (38,5–50,0)	35,0 (27,3–41,7)	

Собственные исследования

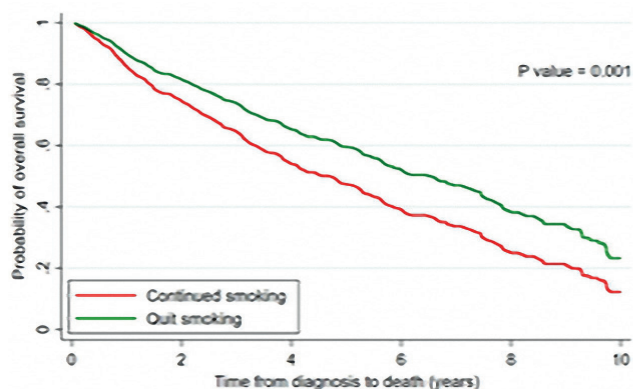


Рисунок 2. Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования больных НМРЛ в зависимости от статуса курения после постановки диагноза

продолжали курить. Эти группы были однородными и не отличались ни по демографическим характеристикам, ни по клиническим признакам и ни по переменным образа жизни [7]. Из 220 пациентов, отказавшихся от курения, 157 (71,3%) сделали это сразу же после постановки диагноза и до начала проведения какого-либо лечения, 33 (15%) — после начала лечения, но в течение первого года после постановки диагноза, 30 (13,6%) — позже, чем через год после постановки диагноза.

Медиана общей выживаемости (ОВ) больных, включенных в исследование, составила 5,2 года, 3-х и 5-ти летней выживаемости — 65,1% и 50,9%, соответственно. Скорректированная медиана ОВ на 21,6 месяцев была выше у пациентов, которые отказались от курения по сравнению

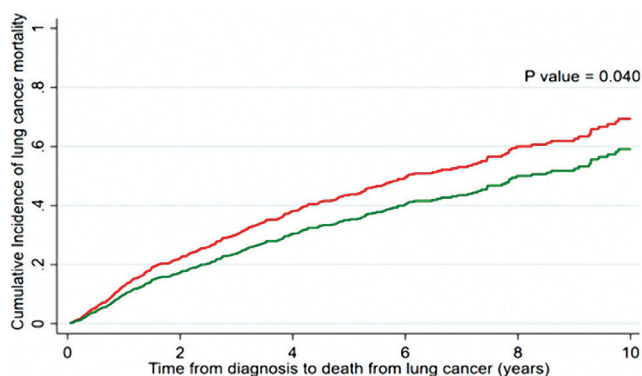
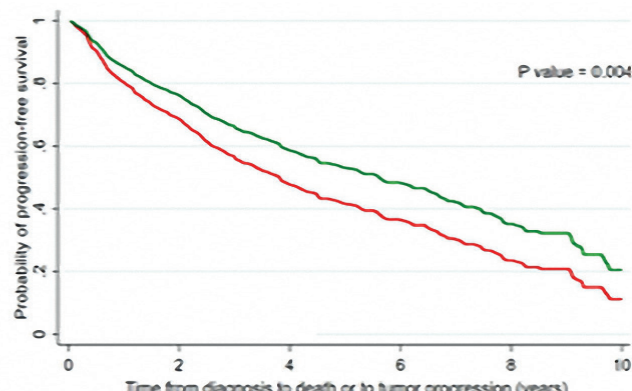


Рисунок 3. Смертность от НМРЛ (специфическая для НМРЛ смертность) в зависимости от статуса курения после диагноза рака.

Таблица 2. Риск смерти и прогрессирования заболевания и специфической для НМРЛ смерти в зависимости от статуса курения после постановки диагноза

Переменные	Продолжали курить	Бросили курить	p
Больные, n (%)	297 (57,4)	220 (42,5)	
Смертность от всех причин			
Число умерших больных (%)	204 (62,3)	123 (37,6)	
Скорректированное отношение рисков (95% ДИ)	1,00 (reference)	0,67 (0,53–0,85)	0,001
Прогрессирование заболевания			
Число больных с прогрессированием (%)	216 (63,1)	126 (36,8)	
Скорректированное отношение рисков (95% ДИ)	1,00 (reference)	0,70 (0,56–0,89)	0,004
Специфическая для НМРЛ смерть			
Число умерших больных (%)	171 (62,6)	102 (37,3)	
Скорректированное отношение рисков (95% ДИ)	1,00 (reference)	0,75 (0,58–0,98)	0,040

с теми, кто продолжал курить (6,6 против 4,8 лет; $P=0,001$). У них же на 21,6 месяцев была больше выживаемость без прогрессирования (ВБП), по сравнению с продолжающими курить больными (5,7 против 3,9 лет; $P=0,004$). Среди отказавшихся от курения больных скорректированный процент проживших 3 года был на 8,3% (67,2% против 58,3%) выше, а среди проживших 5 лет — на 12% (7,9 против 6,0) выше, по сравнению с продолжавшими курить пациентами. Скорректированная медиана смертности от РЛ была на 22,8 мес. ниже у отказавшихся от курения по сравнению с теми, кто продолжал курить после постановки диагноза (7,9 против 6,0 лет; $P=0,040$) (табл. 1, рис. 2).

Отказ от курения после постановки диагноза ассоциировался с пониженным риском смертности от всех причин ($OR=0,67$, 95% ДИ 0,53–0,85), риском прогрессирования ($OR=0,70$, 95% ДИ 0,56–0,89) и риском смерти от НМРЛ ($OR=0,75$, 95% ДИ 0,58–0,98) (табл. 2, рис. 3). Протективный эффект отказа от курения не отличался в группах пациентов: с ранними и более поздними стадиями РЛ, выкуривающих большее или меньшее количество сигарет, получавших и не получавших химио-и радиотерапию. Снижение риска смерти от всех

причин в результате отказа от курения у больных, не получавших (ОР=0,74; 95% ДИ 0,55–0,98) и получавших химиотерапию (ОР=0,56; 95% ДИ 0,34–0,92), статистически не отличались ($P=0,74$). Также не отмечено статистически значимой разницы ($P=0,86$) в специфической смертности от РЛ между больными, не получавшими (ОР=0,81; 0,59–1,12) и получавшими химиотерапию (ОР=0,62; 95% ДИ 0,37–1,03). Не отмечено статистически достоверной разницы между влиянием отказа от курения и риском смертности от всех причин ($p=0,71$) и специфической для РЛ смертности ($P=0,26$) в зависимости от проведения лучевой терапии. ОР смертности от всех причин был равен 0,65 (95% ДИ 0,49–0,95) у больных, не получавших радиотерапию, и 0,69 (95% ДИ 0,42–1,13) — у получавших радиотерапию. Риск специфической для РЛ смертности у больных, не получавших и получавших лучевую терапию равен 0,68 (95% ДИ 0,49–0,95) и 0,89 (95% ДИ 0,54–1,47), соответственно.

Время отказа от курения после постановки диагноза не повлияло на результаты. Так, статистически достоверное снижение риска смерти от всех причин (ОР=0,68, 95% ДИ 0,53–0,87), риска прогрессирования заболевания (ОР=0,72, 95% ДИ 0,56–0,92), и риска смерти от РЛ (ОР=0,77, 95% ДИ 0,59–1,02) отмечено у пациентов, которые отказались от курения в первые три месяца после постановки диагноза по сравнению с продолжавшими курить.

Обсуждение

Представленное клинико-эпидемиологическое исследование — первое в мире крупное проспективное исследование, в котором изучался эффект отказа от курения после постановки диагноза на дальнейший прогноз РЛ. Проследивание когорты, включавшей 517 пациентов с НМКРЛ в течение 7 лет в среднем показало, что продолжение курения после постановки диагноза — очень серьезный негативный прогностический фактор. В то же время, отказ от курения улучшает ОВ и ВБП на 22,6 месяцев и специфическую онкологическую смертность на 22,8 месяцев; снижает на 33% риск смертности от всех причин, на 30% — риск прогрессирования и на 25% — риск специфической онкологической смертности. Почти 60% больных в нашем исследовании после постановки диагноза продолжали курить, и, соответственно, среди них имела место предотвратимая избыточная смертность, которая, в результате, сократила им жизнь почти на 2 года.

Механизм отрицательного влияния продолжения курения после постановки диагноза недостаточно изучен. Однако на основании имеющихся данных можно утверждать, что табачный дым и содержащиеся в нем канцерогенные вещества способствуют повреждению генетического аппарата клетки, мутациям, иммуносупрессии, повышению резистентности к противоопухолевой терапии и росту и распространению опухоли [8].

Учитывая высокую частоту курения среди больных РЛ, проблема курения онкологических больных после постановки диагноза имеет огромное значение. В США около 50% пациентов с онкологическим диагнозом курили к моменту постановки диагноза, а 20–33% продолжают курить во время и после лечения. Частота курения после постановки диагноза выше среди пациентов с табакозависимыми опухолями по сравнению с опухолями другой этиологии [9–11]. Согласно данным главного санитарного врача США, менее половины врачей-онкологов в стране рекомендуют своим пациентам отказаться от курения, причем большинство из них не предоставляет необходимой информации о том, как это сделать [5]. Поэтому многие онкологические пациенты не осознают степень вреда, связанного с продолжением курения после постановки диагноза. Они считают, что для них уже поздно бросать курить. Сведений о том, как часто лечащие врачи в России информируют онкологических больных об отрицательном влиянии курения на прогноз, мотивируют/помогают в отказе от курения, у нас нет, и, скорее всего, ситуация в нашей стране не лучше, чем в США. В то же время, очевидно, что пациенты имеют право знать о негативных последствиях для них при продолжении курения, а врачи должны быть ответственны за предоставление им необходимой информации [12].

Полученный в нашей работе положительный эффект отказа от курения после постановки диагноза значительно превосходит «значимую пользу» — достижение медианы улучшения общей выживаемости в пределах 2,5–6 месяцев для противоопухолевых препаратов, предложенную Американским обществом клинических онкологов (ASCO) [13]. Более того, из исследования следует, что польза отказа от курения после постановки диагноза РЛ, как минимум, равнозначна или превосходит значимые результаты, полученные в клинических исследованиях эффективности инновационных методов [14–16].

В мире насчитываются миллионы бывших онкологических больных, т. е. лиц, находящихся в ремиссии или полностью излеченных от рака (cancer survivors). В России — около 4 миллионов онкологических пациентов (контингент), которые считаются излеченными от рака, т. е. живут после постановки диагноза более 5 лет или продолжают лечиться [17]. В связи с этим вопрос о потенциальном воздействии продолжения курения на здоровье онкологических больных и лиц, перенесших это заболевание, весьма актуален.

Несмотря на результаты рандомизированных клинических исследований инновационных противоопухолевых препаратов (ингибиторов иммунных точек), указывающие на их эффективность как при ранних, так и распространенных формах НМКРЛ [18,19], и, что в США их применение на практике уже привело к некоторому улучшению популяционной выживаемости больных РЛ, сохраняется необходимость дальнейшего улучшения показателей прогноза РЛ [3]. В этом направлении отказ от курения после

Собственные исследования

постановки диагноза может сыграть важную роль как в улучшении показателей прогноза вообще, так и, возможно, для корректировки методов применения (в частности, дозирования) противоопухолевых препаратов.

Мы надеемся, что результаты нашего исследования будут способствовать включению отказа от курения в клинические рекомендации по лечению РЛ и других онкологических заболеваний. Программа лечения онкологических больных должна включать научно обоснованные методы отказа от курения, представленные в виде «Клинических рекомендаций по отказу от курения для онкологических больных». В них должны рассматриваться все варианты борьбы с никотиновой и табачной зависимостью: применение никотинзаместительной терапии (НЗТ) и других методов лекарственного лечения, консультирование психотерапевтом, а также возможный переход на использование альтернативных средств доставки никотина для той категории больных, которым сложно отказаться

от курения и которых не удовлетворяет эффективность НЗТ. Статус курения больного РЛ, включенного в клиническое исследование, должен учитываться при анализе эффективности препарата, так как он может значительно повлиять на результаты

Лечение табакокурения у пациентов с онкологическим диагнозом экономически выгодно для системы здравоохранения, особенно по сравнению с другими методами лечения. И, наоборот, продолжение курения после диагноза значительно увеличивает траты на лечение [20]. Внедрение в практику лечения больных с диагнозом РЛ рекомендаций по отказу от курения и лечению никотиновой зависимости на 30–35% снизит показатель смертности у 60 000 больных РЛ, диагностируемых ежегодно в России. Очевидна клиническая ценность этого метода с доказанной высокой эффективностью в улучшении продолжительности жизни больных, а в конечном итоге — снижении смертности от рака в России

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Давид Г. Заридзе, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, заслуженный деятель науки Российской Федерации, заведующий отделом эпидемиологии Центра координации онкологической помощи, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, президент Противоракового общества России, Москва, Россия

Ануш Ф. Мукерия, д. м. н., ведущий научный сотрудник отдела анализа эпидемиологии и профилактики опухолей в регионах, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, исполнительный директор Противоракового общества России, Москва, Россия

Оксана В. Шаньгина, к. м. н., старший научный сотрудник отдела анализа эпидемиологии и профилактики опухолей в регионах, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Иван С. Стилиди, д. м. н. профессор, академик РАН, директор ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3-15-22

For citation: Zaridze D. G., Mukeria A. F., Shangina O. V., Stilidi I. S. Smoking cessation after lung cancer diagnosis improves disease prognosis. Злокачественные опухоли. 2021; 11 (3) : 15–22 (In Russ.)

SMOKING CESSATION AFTER LUNG CANCER DIAGNOSIS IMPROVES DISEASE PROGNOSIS

D. G. Zaridze, A. F. Mukeria, O. V. Shangina, I. S. Stilidi

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

Abstract: The presented clinical and epidemiological study is the world's first large prospective study of the effect of smoking cessation after lung cancer (LC) diagnosis on the prognosis. Follow-up of 517 patients with NSCLC for 7 years in average showed that continued smoking after diagnosis is a serious negative prognostic factor. At the same time smoking cessation improves OS and PFS by 22.6 months and specific cancer mortality by 22.8 months; reduces the risk of all-cause mortality by 33%, the risk of progression by 30% and the risk of specific cancer mortality by 25%. Almost 60% of patients in our study continued smoking after diagnosis. Consequently, they had avoidable excess mortality which eventually reduced their life by 2 years.

The positive effect of smoking cessation after diagnosis found in our study significantly exceeds the «meaningful benefit» (improvement in median overall survival by 2.5–6 months) for antineoplastic agents proposed by the American Society of

Clinical Oncology (ASCO). Moreover, the study suggests that the benefits of smoking cessation after LC diagnosis are at least equal or superior to the significant results obtained in clinical studies of the effectiveness of innovative treatments.

We hope that the results of our study will contribute to the inclusion of smoking cessation in clinical guidelines for the treatment of NSCLC and other cancers. The treatment program for cancer patients should include evidence-based methods of smoking cessation presented in the form of «Clinical Guidelines for Smoking Cessation for Cancer Patients».

Treating smoking in cancer patients is cost-effective for the health care system, especially when compared to other treatments. Conversely, continuing smoking after diagnosis significantly increases treatment costs.

The introduction of recommendations on smoking cessation and treatment of nicotine addiction into the practice will improve the overall mortality rate by 30–35% in more than 60,000 patients annually diagnosed with lung cancer in Russia. The clinical value of this method is obvious, since it has been proven to be highly efficient in improving the life expectancy of patients, and, ultimately, in reducing cancer mortality in Russia.

Key words: lung cancer, NSCLC, prognosis, survival, mortality, smoking cessation

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

David G. Zaridze, MD, PhD, DSc, Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of the Epidemiology Department, Cancer Coordination Center, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, President of the Russian Cancer Society, Moscow, Russia

Anush F. Mukeria, MD, PhD, DSc, Leading Research Associate, Department of Analysis of Epidemiology and Prevention of Tumors in the Regions, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Executive Director of the Russian Cancer Society, Moscow, Russia

Oksana V. Shangina, MD, PhD, Senior Researcher, Department of Analysis of Epidemiology and Tumor Prevention in the Regions, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Ivan S. Stilidi, MD, PhD, DSc, Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020.
2. Заридзе Д.Г., Каприн А.Д., Стилиди И.С. Динамика заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований в России. Вопросы онкологии. 2018; 64: 578–591.
3. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2021. CA Cancer J Clin. 2021; 71:7–33.
4. Заридзе Д.Г. Табак - основная причина рака. М.: ИМА-ПРЕСС, 2012. 208 с.
5. Surgeon General Report on Smoking and Health: 50-years of Progress. Available from: <https://www.surgeongeneral.gov/library/reports/50-years-of-progress/full-report.pdf>.
6. Заридзе Д.Г., Мукерия А.М. Влияние курения на прогноз заболевания у онкологических больных. Вопросы онкологии. 2019; 65(3): 321–329.
7. Sheikh M, Mukeriya A, Shangina O, Brennan P, Zaridze D. Postdiagnosis Smoking Cessation and Reduced Risk for Lung Cancer Progression and Mortality: A Prospective Cohort Study. Ann Intern Med. 2021;174:1232–1239.
8. Gemine R, Lewis K. Smoking cessation with lung cancer: not too little, never too late! European Medical Journal. 20 October 2016. Available from: www.emjreviews.com/respiratory/article/smoking-cessation-with-lung-cancer-not-too-little-never-too-late/.
9. Sterba KR, Garrett-Mayer E, Carpenter MJ, Tooze JA, Hatcher JL, Sullivan C, et al. Smoking status and symptom burden in surgical head and neck cancer patients. Laryngoscope. 2017;127:127–133.
10. Ehrenzeller MF, Mayer DK, Goldstein A. Smoking Prevalence and Management Among Cancer Survivors. Oncol Nurs Forum. 2018;45:55–68.
11. Jassem J. Tobacco smoking after diagnosis of cancer: clinical aspects. Transl Lung Cancer Res. 2019;8(Suppl 1):S50–S58.
12. Dresler C, Warren GW, Arenberg D, Yang P, Steliga MA, Cummings KM, et al. «Teachable Moment» Interventions in Lung Cancer: Why Action Matters. J Thorac Oncol. 2018;13:603–605.
13. Ellis LM, Bernstein DS, Voest EE, Berlin JD, Sargent D, Cortazar P, et al. American Society of Clinical Oncology perspective: Raising the bar for clinical trials by defining clinically meaningful outcomes. J Clin Oncol. 2014;32:1277–80.
14. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2015;373:1627–39.

Собственные исследования

15. Borghaei H, Langer CJ, Paz-Ares L, Rodríguez-Abreu D, Halmos B, Garassino MC, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with advanced non-small cell lung cancer without tumor PD-L1 expression: A pooled analysis of 3 randomized controlled trials. *Cancer*. 2020;126:4867-4877.
16. Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, Zurawski B, Kim SW, Carcereny Costa E, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381:2020-2031.
17. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 236 с.
18. Nagasaka M, Gadgeel SM. Role of chemotherapy and targeted therapy in early-stage non-small cell lung cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2018;18(1):63-70.
19. Owen D, Chaft JE. Immunotherapy in surgically resectable non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis*. 2018;10(Suppl 3):S404-S411.
20. Rigotti NA. Treating Tobacco Smoking After the Diagnosis of Lung Cancer: It's Not Too Late and a Call to Action. *Ann Intern Med*. 2021 174:1317-1318.

DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3-23-35

Цитирование: Карпова Н. В., Иванов М. В., Милейко В. А., Румянцев А. А., Титова Т. А., Аракелян Г. А. и соавт. Опыт применения ниволумаба у российских пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком в рамках программы расширенного доступа. Подгрупповой анализ корреляции экспрессионных маркеров и эффективности терапии ниволумабом. Злокачественные опухоли. 2021 ; 11 (3) : 23–35

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ НИВОЛУМАБА У РОССИЙСКИХ ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНЫМ РАКОМ В РАМКАХ ПРОГРАММЫ РАСШИРЕННОГО ДОСТУПА. ПОДГРУППОВОЙ АНАЛИЗ КОРРЕЛЯЦИИ ЭКСПРЕССИОННЫХ МАРКЕРОВ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ НИВОЛУМАБОМ

Н. В. Карпова¹, М. В. Иванов², В. А. Милейко², А. А. Румянцев³, Т. А. Титова³, Г. А. Аракелян^{3,9}, А. П. Оганесян⁷, А. В. Каныгина⁴, Е. И. Шарова⁴, Р. А. Гафанов⁵, А. С. Калпинский⁶, Б. Я. Алексеев⁶, А. И. Семенова⁷, С. А. Проценко⁷, Ф. В. Моисеенко^{7,8,10}, В. Б. Матвеев³, Д. А. Носов¹

¹ ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой», Москва, Россия

² ООО «ОнкоДиагностика Атлас», Москва, Россия

³ НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н. Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

⁴ ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины Федерального Медико-биологического Агентства России», Москва, Россия

⁵ ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России, Москва, Россия

⁶ МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

⁷ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

⁸ ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург, Россия

⁹ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия

¹⁰ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация: В России ниволумаб был зарегистрирован в декабре 2016 года в качестве монотерапии распространенного почечно-клеточного рака (ПКР) и до сих пор остается препаратом выбора при проведении терапии второй линии у пациентов с прогрессированием процесса после использования тирозинкиназных ингибиторов. Несмотря на то, что иммунотерапия уже зарекомендовала себя в качестве эффективного подхода для лечения ПКР, предиктивные биомаркеры для рационального отбора пациентов по-прежнему не идентифицированы.

В данное исследование было включено 75 пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком (мПКР), получивших ниволумаб во 2-й и последующих линиях терапии с 2015 по 2020 года в рамках программы расширенного доступа к препарату. Частота объективного ответа составила 21,3 %. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 5,5 мес. Медиана общей выживаемости (ОВ) не достигнута.

С целью анализа молекулярных биомаркеров, коррелирующих с ответом на иммунотерапевтическое лечение, мы провели полнотранскриптомное РНК-секвенирование 16 образцов (FFPE) у 15 пациентов с оценкой уровня экспрессии отдельных генов (PDCD1, CD274, CD8A, CD8B, CD4) и генных сигнатур (Angio, Teff, Myeloid Inflammation). Частота контроля заболевания не отличалась в подгруппах пациентов с высоким и низким значением экспрессии какой-либо из исследованных сигнатур, а дальнейший анализ методом главных компонент не позволил выявить кластеризацию пациентов с наличием и отсутствием объективного ответа.

Дальнейшие исследования на большей выборке пациентов помогут подтвердить или опровергнуть предиктивную роль выбранных для анализа биомаркеров в гетерогенной популяции больных ПКР.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, ниволумаб, анти-PD-1, иммунотерапия

Собственные исследования

Введение

За последние 10 лет достигнуты большие успехи в лечении почечно-клеточного рака (ПКР) с внедрением в клиническую практику регуляторов контрольных точек иммунного ответа: анти-PD-1-, анти-PD-L1-, анти-CTLA-4-моноклональных антител. Противоопухолевое действие ингибиторов иммунных контрольных точек основано на блокаде сигнальных путей CTLA-4 и PD-1/PD-L1 и усилении противоопухолевой активности лимфоцитов. Препараты данной группы рекомендованы к клиническому использованию при раке почки, как в монорежиме, так и в комбинациях. В первой линии для лечения метастатического ПКР зарегистрированы комбинации ниволумаба (анти-PD-1) и ипилимумаба (анти-CTLA-4) [1], пембролизумаба (анти-PD-1) и акситиниба (антиангиогенный таргетный препарат, блокирующий рецепторы VEGF 1–3) [2], авелумаба (анти-PD-L1) и акситиниба [3].

Ниволумаб был одним из первых регуляторов контрольных точек иммунного ответа, зарегистрированных для лечения мПКР, и до сих пор остается препаратом выбора при проведении терапии второй линии у пациентов с прогрессированием процесса после использования тирозинкиназных ингибиторов. Ниволумаб является человеческим моноклональным антителом, которое блокирует взаимодействие между рецептором программируемой смерти (PD-1), экспрессируемого на Т-клетках, и его лигандами (PD-L1 и PD-L2), присутствующими на антигенпрезентирующих клетках и опухолевых клетках. Таким образом, происходит нарушение передачи сигналов PD-1/PD-L1, тем самым создаются условия для реализации иммунного ответа со стороны цитотоксических Т-лимфоцитов [4].

В регистрационном исследовании CheckMate-025 было продемонстрировано преимущество ниволумаба по сравнению со стандартной терапией ингибитором mTOR — эверолимусом. Медиана ОВ при терапии ниволумабом составила 25,0 месяцев, по сравнению с 19,6 месяцами при лечении эверолимусом, частота объективных ответов при применении ниволумаба была выше (25%), чем при применении эверолимуса (5%) ($p < 0,001$), при более благоприятном профиле безопасности [5]. По данным расширенного анализа результатов длительного наблюдения за пациентами, получавшим лечение в рамках протокола CheckMate-025, при минимальном наблюдении в течение 64 месяцев (медиана 72 месяца) ниволумаб сохранял преимущество в отношении ОВ по сравнению с эверолимусом: медиана 25,8 месяца [95% ДИ, 22,2–29,8 месяца] против 19,7 месяца [95% ДИ, 17,6–22,1 месяцев]; отношение рисков [ОР], 0,73; 95% ДИ, 0,62–0,85 с вероятностью 5-летней ОВ 26% и 18% соответственно. Это свидетельствует о более высоком качестве клинических эффектов в группе пациентов, получавших ниволумаб [6].

В России ниволумаб был зарегистрирован в декабре 2016 года в качестве монотерапии распространенного ПКР у взрослых пациентов после предшествующей систем-

ной терапии. Несмотря на то, что иммунотерапия уже зарекомендовала себя в качестве эффективного подхода для лечения ПКР, по-прежнему отсутствуют предиктивные биомаркеры для рационального отбора пациентов.

На данный момент в клинической практике продолжают использоваться 2 основные прогностические модели MSKCC и IMDC [7–8]. Обе модели отражают биологическое течение заболевания, а не его чувствительность к иммунотерапии. Такие маркеры, как уровень экспрессии PD-L1 или мутационная нагрузка, которые коррелируют с эффективностью иммунотерапии при других заболеваниях не показали своей значимости для отбора пациентов при ПКР [9–13]. Так, в клиническом исследовании CheckMate 025 (ниволумаб против эверолимуса) медиана ОВ была выше в подгруппе пациентов без экспрессии PD-L1 ($< 1\%$, медиана ОВ 27,4 месяца) по сравнению с пациентами с положительным статусом PD-L1 ($> 1\%$, 21,8 месяцев), а преимущество в ОВ при использовании ниволумаба наблюдалось среди всех пациентов вне зависимости от статуса PD-L1 [14]. В исследовании CheckMate 214 в подгруппе пациентов с промежуточным и высоким риском по шкале IMDC комбинация ниволумаб с ипилимумабом демонстрировала свое преимущество над сунитинибом вне зависимости от уровня PD-L1 экспрессии, но при этом отмечалась тенденция к большей частоте объективных ответов у пациентов с наличием PD-L1 экспрессии (37% vs 58%, [15]). Также в клиническом исследовании II фазы эффективность атезолизумаба не коррелировала ни с мутационной нагрузкой, ни с экспрессией PD-L1 [16].

В совокупности это может свидетельствовать о том, что требуются более комплексные и интегральные подходы к поиску молекулярных предикторов эффективности иммунотерапии при этом заболевании, такие как анализ транскриптомных данных. Ранее в исследованиях у пациентов с меланомой кожи, раком легкого и раком мочевого пузыря было показано, что такие биомаркеры, как уровень экспрессии PD-L1, определяемый иммуногистохимическим методом, а также экспрессия генетических сигнатур, ассоциированных с опухолевой инфильтрацией CD8+ Т-клетками и активностью интерферона гамма (IFN- γ), коррелируют с эффективностью иммунотерапии регуляторами контрольных точек иммунного ответа [17–20]. Более того, в исследованиях было показано, что Т-лимфоциты миелоидного происхождения вовлечены в подавление противоопухолевого иммунного ответа [21]. В соответствии с этими данными мы провели ретроспективный анализ корреляции экспрессионных маркеров и эффективности терапии ниволумабом в монорежиме у пациентов с метастатическим раком почки.

Материалы и методы

В исследование включено 75 пациентов с мПКР, которые получили хотя бы 1 введение ниволумаба в рамках программы расширенного доступа иницированной

в 2015 году в качестве второй или последующих линий терапии. Ниволумаб вводился внутривенно в дозе 3 мг/кг каждые 2 недели до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности.

В программу расширенного доступа включались пациенты, соответствующие следующим критериям: старше 18 лет, наличие гистологически подтвержденного метастатического почечно-клеточного рака (IV ст. по 7 версии AJCC), прогрессирование заболевания после хотя бы 1 линии лечения. Количество предшествующих линий лечения не было ограничено.

Программа расширенного доступа получила одобрение этического комитета 18 июля 2018 года. В исследовании участвовало несколько центров: НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина, СПбКНПЦо, МНИОИ им. П. А. Герцена, НМИЦ Онкологии им. Н. Н. Петрова, ЦКБ УДП РФ, РНЦРР. Все представленные данные были проспективно собраны в электронной базе пациентов.

ВБП рассчитывали от момента первого введения ниволумаба до прогрессирования заболевания или смерти в зависимости от того, что произошло раньше. ОВ рассчитывалась с момента начала терапии ниволумабом до смерти (от основного заболевания). Ответ на терапию оценивался по критериям Response Evaluation Criteria in Solid Tumors 1.1 (RECIST 1.1). Нежелательные явления (НЯ), связанные с приемом ниволумаба, оценивались по критерию National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events 4.03.

Все собранные данные и переменные конечной точки обобщены с использованием описательной статистики в дополнение к статистическому моделированию. Для описания характеристик пациентов были использованы методы описательной статистики, для оценки ОВ и ВБП — метод Каплана–Мейера. Все статистические расчеты выполнены в программе IBM SPSS Statistics Professional 23.0.

Молекулярный анализ

Транскриптомный анализ проводили на образцах опухолевой ткани, фиксированной в формалине (FFPE), полученных после радикальной или циторедуктивной нефрэктомии до начала лекарственного лечения. ДНК и РНК выделяли набором Allprep DNA\RNA FFPE Kit (Qiagen) в соответствии с протоколом от производителя. При выделении добавляли 1,5-кратный избыток протеинкиназы K (Qiagen). Элюирование ДНК проводили с помощью 50 мкл DNase\RNAse free water (Ambion). Элюирование РНК проводили с помощью 25 мкл DNase\RNAse free water (Ambion). Концентрацию ДНК измеряли флуориметрическим методом с использованием набора Qubit DNA BR assay kit (Thermo Fisher) на приборе Qubit-2 (Thermo Fisher) в соответствии с протоколом от производителя. Концентрацию РНК измеряли флуориметрическим методом с использованием набора Qubit RNA BR assay kit (Thermo Fisher) на приборе Qubit-2 (Thermo Fisher).

Приготовление библиотек для секвенирования проводили с использованием наборов реагентов NEBNext® rRNA Depletion Kit (Human/Mouse/Rat) (NEB) и NEBNext Ultra II Directional RNA Library Prep Kit (NEB). Итоговый профиль распределения длин библиотеки определяли на приборе Bioanalyser (Agilent), концентрацию на приборе Qubit и набором Qubit DNA HS assay kit (Thermo Fisher). Очистку библиотек проводили с использованием Ampure Beads (Beckman Coulter).

Файлы формата fastq были получены после автоматического демультиплексирования образцов, полученных после секвенирования на платформе Novaseq. Удаление оставшихся фрагментов адапторов проводилось программой cutadapt (версия 3.3) и программой trimmomatic (версия 0.3). Затем проводилось картирование данных на последовательности рибосомальной ДНК для удаления рибосомальных чтений. Картирование оставшихся чтений на геномную сборку версии GRCh38 проводилось с помощью программного пакета STAR (версия 2.7.4a). Значения уровней экспрессии в метрике TPM (transcripts per million) были получены с использованием программы salmon (версия 1.4.0). Для создания индекса и последующего перевода уровня экспрессии на ген использовались аннотационные файлы Gencode37. Контроль качества полученных данных проводили с использованием пакетов PCAtools и ISeqQC на основе значений TPM, полученных salmon.

Анализ экспрессии генов проводился как для отдельных генов, так и для генных сигнатур Angio, Teff и Myeloid Inflammation. Генные сигнатуры определялись следующим образом:

- Angio: VEGFA, KDR, ESM1, PECAM1, ANGPTL4, and CD34;
- Teff: CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, and CD274;
- Myeloid Inflammation: IL-6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, and PTGS2.

Повышение или понижение экспрессии генных сигнатур может свидетельствовать об активации или деактивации соответствующего биологического процесса или сигнального каскада к клетке. Выбор состава генных сигнатур основан на ранее опубликованных данных. Сначала для определения уровня экспрессии каждого отдельного гена производится логарифмическая трансформация, после чего вычисляется среднее значение в рамках одной сигнатуры. В соответствии с полученными значениями пациенты делились на группы высокого (high) и низкого (low) значения сигнатуры на основании отношения (больше, меньше) к среднему значению.

Результаты

В исследование было включено 75 пациентов, которые получали лечение в рамках программы расширенного доступа, которая началась в России в 2015 году. В исследовании в основном преобладали пациенты со светлоклеточным вариантом почечно-клеточного рака после нефрэктомии, получившие 2 и более линий терапии. Основные характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Собственные исследования

Таблица 1. Характеристика пациентов

		n (%)
Пол	Мужской	47 (62,7)
	Женский	28 (37,3)
Возраст	Медиана (мин–макс)	61 (38–72)
ECOG	0	18 (24,0)
	1	39 (52,0)
	2	17 (22,7)
Гистологический вариант	Светлоклеточный	68 (90,7)
	Папиллярный	5 (6,7)
	Хромфобный	1 (1,3)
	Из собирательных трубочек	1 (1,3)
После нефрэктомии	Да	74 (98,7)
	Нет	1 (1,3)
Объем оперативного вмешательства	Циторедуктивная нефрэктомия	32 (42,7)
	Радикальная нефрэктомия	42 (56,0)
Предшествующие линии лечения (количество)	1	31 (41,3)
	2	21 (28,0)
	3 и более	23 (30,7)
Предшествующая терапия	Тирозинкиназные ингибиторы (Сунитиниб, Сорафениб, Пазопаниб, Акситиниб)	1 линия — 59 (78,6)
		2 линия — 29 (38,6)
		3 линия — 12 (16,0)
	Ингибиторы m-TOR (Эверолимус, Темсиролимус)	1 линия — 1 (1,3)
		2 линия — 13 (17,3)
		3 линия — 10 (13,3)
	Анти-VEGF МКА (Бевацизумаб + ИНФ)	1 линия — 15 (20,0)
		2 линия — 0
		3 линия — 0
Локализация метастазов	Легкие	61 (81,3)
	Кости	22 (29,3)
	Печень	20 (26,7)
	ЛУ	41 (54,7)
	Головной мозг	3 (4,0)
	Почки	12 (16,0)
	Мягкие ткани	7 (9,3)
Прогноз по MSKCC	Благоприятный	19 (25,3)
	Промежуточный	27 (36,0)
	Плохой	6 (8,0)
	Неизвестно	23 (30,6)

Частота объективного ответа составила 21,3%: у 3 (4,0%) пациентов был достигнут полный ответ, у 13 (17,3%) — частичный ответ. Стабилизация заболевания отмечалась у 30 (40,0%) пациентов. Таким образом, контроль заболевания наблюдался у 46 пациентов (61,3%).

Медиана ВБП составила 5,5 мес. (95% ДИ 4,28–6,83). Одно-, двухлетняя ВБП — 17 и 2%, соответственно (рис. 1). Медиана ОВ не достигнута. Одно-, двухлетняя ОВ составила 62 и 59%, соответственно (рис. 2). Общая медиана

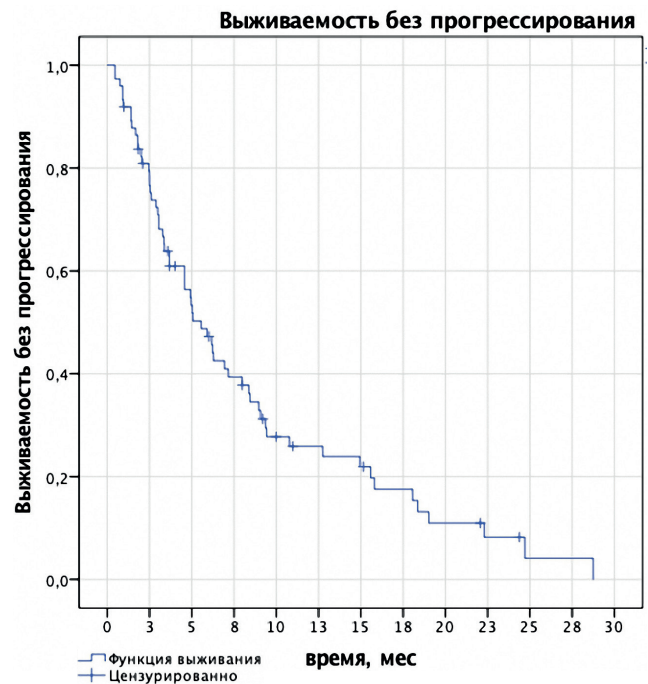


Рисунок 1. Выживаемость без прогрессирования, рассчитанная по методу Каплана–Мейера.

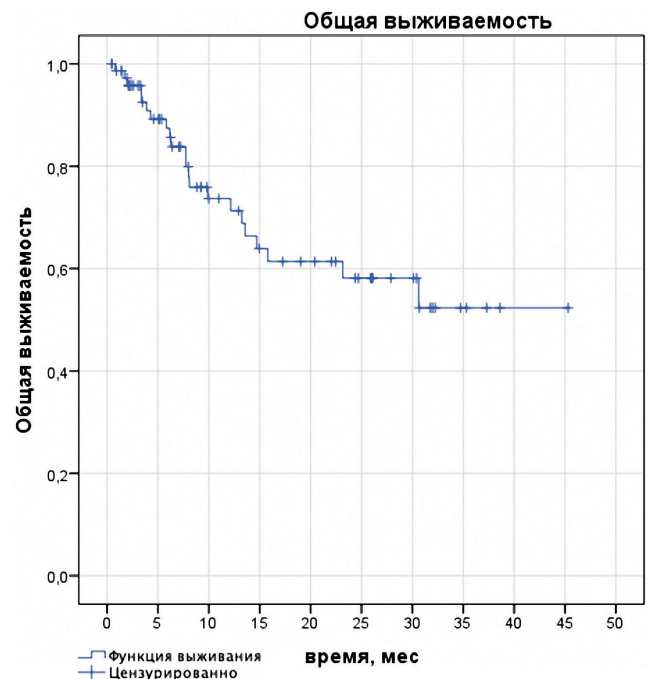


Рисунок 2. Общая выживаемость, рассчитанная по методу Каплана–Мейера.

периода наблюдения (мин — макс) составила 8,4 месяца (0,4–45 месяцев), в течение которых 45% пациентов (34/75) умерли. Основной причиной смерти было прогрессирование заболевания.

В результате проведенного однофакторного анализа были выделены следующие благоприятные клинические и лабораторные факторы, ассоциированные с более высокими показателями ОВ: пол — мужской, статус ECOG — 0 баллов, менее 3 зон отдаленного метастазирования, уровень гемоглобина более 115 г/л, уровень тромбоцитов менее $300 \times 10^9/\text{л}$. (табл. 2). Учитывая ограниченное число больных, включенных в исследование, и наличие валидированных прогностических моделей (MSKCC и IMDC), поиск независимых факторов прогноза на основе многофакторного анализа не проводился.

Таблица 2. Прогностические факторы в отношении ОВ

Факторы		МВБП, мес	n	ОР (95% ДИ)	p
Возраст	≤ 65	4,57 (2,80–6,33)	54	1,40 (0,76–2,55)	0,28
	> 65	8,38 (4,02–12,74)	21		
Пол	Мужской	7,162 (4,44–9,89)	47	0,53 (0,31–0,90)	0,018
	Женский	3,35 (2,53–4,18)	28		
ECOG	0	15,57 (5,51–25,64)	18	0,43 (0,22–0,85)	0,015
	1–2	4,57 (3,05–6,08)	56		
Зоны отдаленного метастазирования	1–2	6,93 (1,75–12,11)	38	0,57 (0,34–0,96)	0,036
	3–5	4,93 (3,10–6,76)	37		
Гемоглобин	> 115	6,28 (3,07–9,48)	40	0,54 (0,31–0,92)	0,025
	≤ 115	4,57 (2,92–6,22)	25		
Тромбоциты	≤ 300	6,28 (3,65–8,90)	41	0,56 (0,32–0,99)	0,045
	> 300	3,68 (2,56–4,80)	24		
Прогноз по MSKCC	Благоприятный	8,44 (6,68–10,21)	19	0,54 (0,28–1,04)	0,065
	Промежуточный и плохой	4,96 (2,70–7,22)	33		
Предшествующие линии лечения (количество)	0–1	5,55 (3,12–7,98)	31	0,944 (0,56–1,59)	0,83
	2 и более	4,93 (2,91–6,94)	44		
Иммуноопосредованные нежелательные явления	Были	6,18 (3,75–8,61)	20	0,64 (0,35–1,16)	0,15
	Нет	5,03 (3,21–6,84)	55		

Безопасность

В данном исследовании не было выявлено ранее не описанных нежелательных явлений (НЯ). Возникновение НЯ, связанных с приемом ниволумаба, наблюдалось у 20 (26,6%) пациентов. Основные жалобы были на усталость (2,7%), сыпь (2,7%), зуд (1,3%), стоматит (1,3%), снижение аппетита (1,3%), анемию (1,3%). Иммуноопосредованные НЯ диагностированы у 21 (28,1%) пациента, из них 3–4 степени были у 10 (13,3%) пациентов (табл. 3). Большая часть НЯ купировались в течение 3–4 недель от момента возникновения. Отмена терапии в связи с непереносимостью произошла у 3 (4%) пациентов. Не зафиксировано ни одного смертельного случая, связанного с возникновением НЯ.

Таблица 3. Иммуноопосредованные НЯ

НЯ	Число больных с НЯ, n (%)	
	Любой степени	3–4 степени
Легочные	2 (2,7)	2 (2,7)
Гастроинтестинальные	0	0
Кожные	2 (2,7)	1 (1,3)
Гепатотоксичность	4 (5,3)	2 (2,7)
Нефротоксичность	2 (2,7)	1 (1,3)
Эндокринопатии	9 (12,0)	3 (4,0)
Другое	2 (2,7)	1 (1,3)

Результаты молекулярного исследования

С целью поискового анализа молекулярных биомаркеров, коррелирующих с ответом на иммунотерапевтическое лечение, мы провели полнотранскриптомное РНК-секвенирование 16 образцов опухолевой ткани (FFPE) у 15 пациентов. Клинико-патологические характеристики данной подгруппы больных представлены в табл. 4. По результатам секвенирования было получено в среднем 1,24 млн чтений на каждый образец. После удаления чтений, картируемых на рибосомальную РНК, среднее количество чтений, картируемых на белок-кодирующие гены составило 5,68 млн чтений. Данный объем является достаточным для проведения экспрессионного анализа. Однако для двух образцов количество чтений, картируемых на белок-кодирующие гены составило 1 млн и меньше, а метод главных компонент продемонстрировал выпадение их из общего массива данных (рис. 3). В этих же образцах наблюдалось понижение экспрессии генов GAPDH и ACTB (повсеместно экспрессируемых во всех тканях человека) по сравнению со средним значением ($p < 0,001$) (рис. 4а), что может означать низкое качество данных, полученных для этих образцов. В связи с этим указанные образцы далее не использовались для анализа.

Понижение размерности данных экспрессии генов с помощью метода главных компонент не выявил кластеризации образцов пациентов в зависимости от ответа на терапию

Собственные исследования

Таблица 4. Характеристика пациентов, включенных в подгрупповой анализ предиктивных биомаркеров

Характеристика	Количество (%)
Всего	15 (100%)
Пол пациента	
Мужской	7 (47%)
Женский	8 (53%)
Возраст (среднее $\pm$ стандартное отклонение)	59 $\pm$ 6
Стадия заболевания (на момент забора биоматериала)	
I	1 (7%)
II	0 (0%)
III	6 (40%)
IV	8 (53%)
Прогноз MSKCC	
Благоприятный	3 (20%)
Промежуточный	5 (33%)
Плохой	1 (7%)
Неизвестно	6 (40%)
Объем оперативного лечения	
Циторедуктивная нефрэктомия	8 (53%)
Радикальная операция	7 (47%)
Число линий предшествующей терапии	
1	4 (27%)
2	7 (46%)
3 и более	4 (27%)
Ответ на терапию ниволумабом	
Полный ответ	1 (7%)
Частичный ответ	3 (20%)
Стабилизация заболевания	8 (53%)
Прогрессирование заболевания	3 (20%)

ниволумабом (рис. 3). Анализ экспрессии отдельных генов (PDCD1, CD274, CD8A, CD8B, CD4) показал, что полный и частичный ответ наблюдался в группе пациентов с высоким значением экспрессии CD274 (PD-L1). Частота объективного ответа в группе пациентов с уровнем экспрессии CD274 выше $[n=7]$ и ниже $[n=7]$ медианного значения составила 57% [95% ДИ 18–90%] против 0% [95% ДИ 0–40%] ($p=0,18$) соответственно. Аналогично, объективный ответ не наблюдался в группе пациентов с низким значением экспрессии CD4 (ЧОО 57% [95% ДИ 18–90%] против 0% [95% ДИ 0–40%] в группе пациентов со значением экспрессии выше $[n=7]$ и ниже $[n=7]$ медианного, соответственно, $p=0,18$, рис. 4). Однако частота контроля заболевания в подгруппе пациентов со значением экспрессии сигнатуры генов (CD274 + CD4) превышающим среднее значение равна частоте контроля заболевания в подгруппе пациентов со значением экспрессии этой сигнатуры меньше среднего, что не подтверждает связь коэкспрессии этих генов с ответом на терапию ниволумабом. Корреляции ответа на ниволумаб с экспрессией генов PDCD1, CD8A и CD8B не наблюдалось (рис. 5). Корреляции частоты контроля заболевания с уровнем значения экспрессионных сигнатур не обнаружено (рис. 5). В подгруппе пациентов со значением миелоидной сигнатуры ниже медианного $[n=7]$ частота контроля заболевания составила 100% [95% ДИ 59–100%], однако статистической разницы с частотой контроля заболевания в подгруппе пациентов со значением миелоидной сигнатуры выше медианного $[n=7]$ обнаружено не было ($p=0,23$, рис. 4). Также ответ наблюдался только в подгруппе пациентов с высоким значением экспрессии ангиогенной сигнатуры (ЧОО 40% [95% ДИ 12–73%] против 0% [95% ДИ 0–52%] при значении сигнатуры 24,8 и выше $[n=10]$ и ниже $[n=5]$ соответственно, $p>0,1$), а два пациента с самым высоким значением экспрессии Т-эффекторной сигнатуры

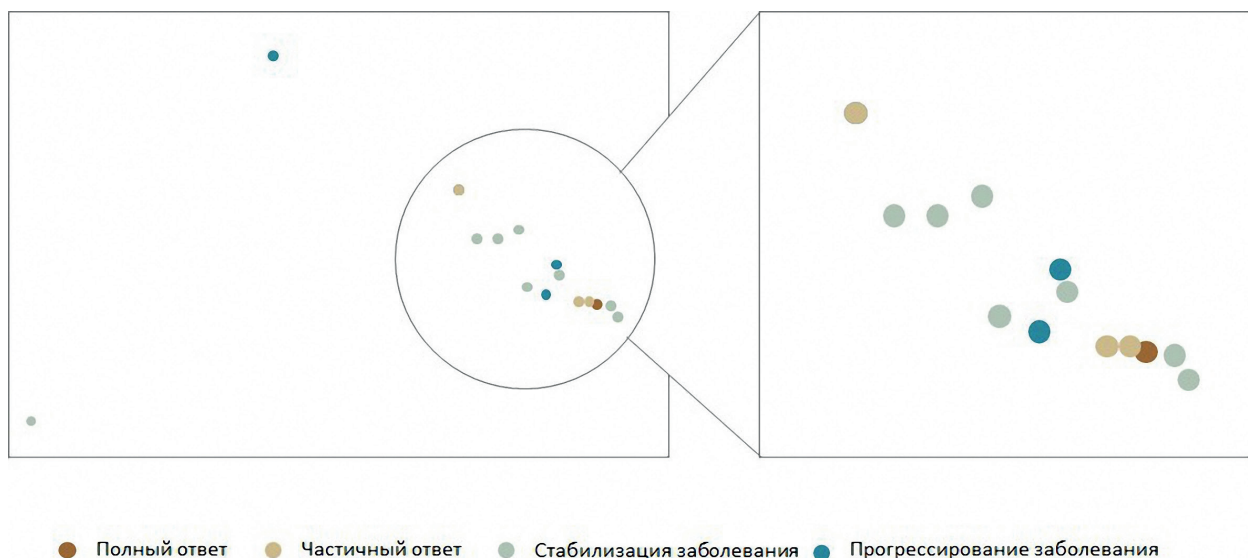


Рисунок 3. Кластеризация образцов на основании данных экспрессии белок-кодирующих генов методом главных компонент.

Собственные исследования

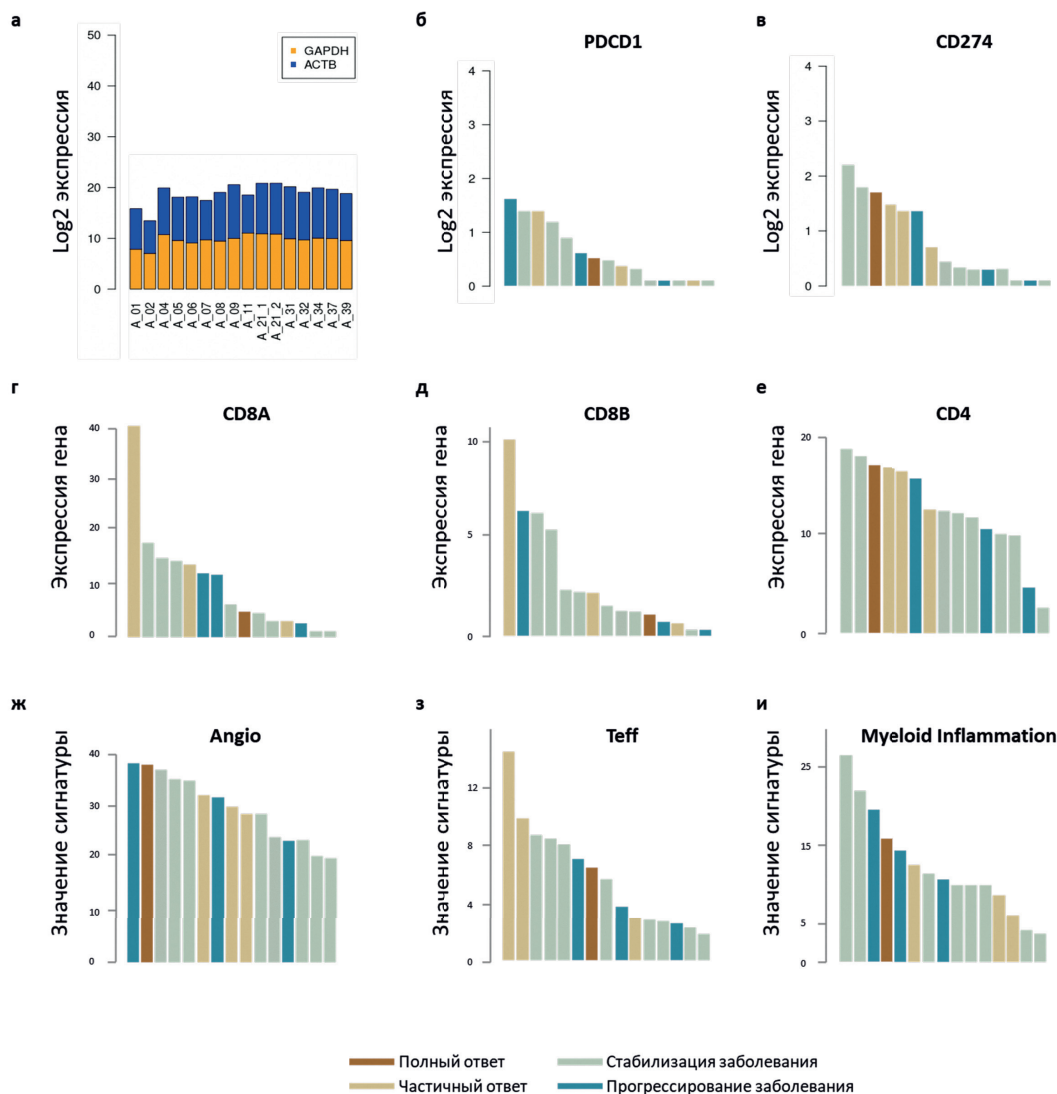


Рисунок 4. Значения экспрессии «housekeeping genes» (а), PDCD1 (б), CD274 (в), CD8A (г), CD8B (д), CD4 (е). Значения экспрессионных сигнатур генов [Angio (ж); Teff (з); Myeloid Inflammation (и)].

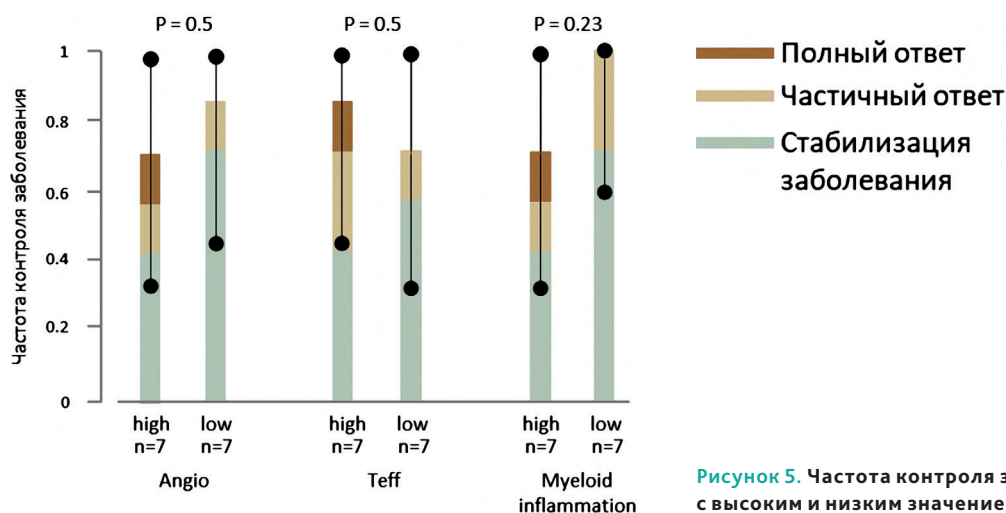


Рисунок 5. Частота контроля заболевания в группах с высоким и низким значением экспрессионных сигнатур.

Собственные исследования

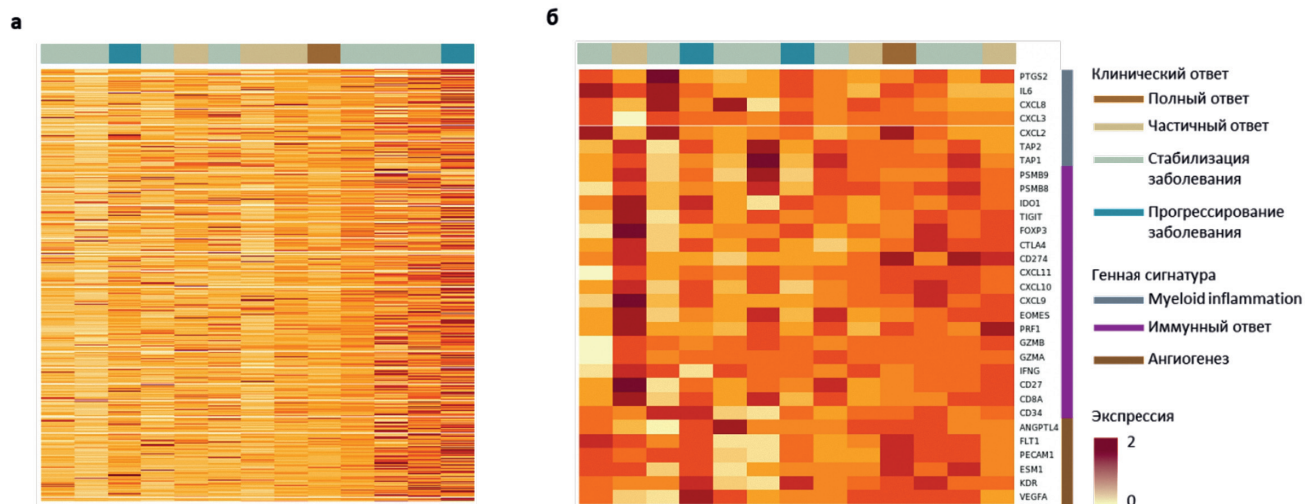


Рисунок 6. Карта интенсивности экспрессии (а) белок-кодирующих генов и (б) связанных с биологическими процессами генов в образцах.

продемонстрировали частичный ответ на терапию ниволумабом. Карта интенсивности экспрессии всех генов (рис. 6а) или генов, имеющих биологическую значимость в отношении ангиогенеза, иммунного ответа или миелоидного воспаления (рис. 6б) также не позволила выделить группы пациентов, ответивших на лечение.

Обсуждение

Данное исследование было проведено для оценки безопасности и эффективности ниволумаба у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком в рамках программы расширенного доступа в России. Параллельно была проведена оценка клинических характеристик пациентов и показателей выживаемости.

По данным проведенного анализа ниволумаб оказался эффективным и безопасным препаратом в реальной клинической практике. По сравнению с группой пациентов, получавших ниволумаб в исследовании Checkmate 025, в популяции российских пациентов отмечается меньшая частота возникновения нежелательных явлений любой степени. Кроме того, в нашем исследовании преобладали пациенты с неблагоприятными прогностическими характеристиками, ранее получившие 2 и более линий терапии (58%) и статусом ECOG > 1 (75% больных).

Отмечаются сопоставимые данные по ВБП, частоте объективного ответа в группе ниволумаба по сравнению с исследованием Checkmate 025 [22], что говорит о сопоставимой эффективности препарата в российской популяции.

Корреляция экспрессии генных сигнатур и ответа на иммунотерапевтическое лечение была ранее исследована в рамках наблюдательных исследований нескольких рандомизированных клинических исследований. Подгрупповой анализ рандомизированного клинического исследования

II фазы IMmotion 150 (атезолизумаб в монотерапии либо в комбинации с бевацизумабом в сравнении с сунитинибом) продемонстрировал ассоциацию экспрессии ангиогенной, Т-эффекторной и миелоидной сигнатур с эффективностью различных терапевтических подходов [23]. В группе пациентов, получавших атезолизумаб в комбинации с бевацизумабом, экспрессия генной сигнатуры иммунного ответа Teff-high коррелировала с частотой объективного ответа (49% против 16%) и медианой ВБП (ОР 0,50; 95% ДИ, 0,30–0,86). Также в исследовании была показана низкая эффективность атезолизумаба в монотерапии в подгруппе пациентов с высокой экспрессией генной сигнатуры миелоидных клеток (Myeloid Inflammation) (ОР для медианы ВБП 2,98; 95% ДИ, 1,68–5,29). В группе пациентов, получавших сунитиниб в монотерапии, данной корреляции не наблюдалось. Релевантность этих генетических профилей в отношении эффективности анти-PD-L1 терапии была подтверждена в последующем анализе результатов клинического исследования III фазы IMmotion151 [24]. В подгруппе пациентов с высокой экспрессией сигнатуры Teff атезолизумаб в комбинации с бевацизумабом способствовал увеличению медианы ВБП в сравнении с сунитинибом в монорежиме (ОР, 0,59; 95% ДИ, 0,47–0,75). При этом, в другом клиническом исследовании (NIVOREN), в котором 324 пациента метастатическим ПКР получали ниволумаб в монотерапии, было показано отсутствие предиктивной роли ангиогенной и Т-эффекторной генетических сигнатур в отдельности [25]. Однако комбинация данных сигнатур коррелировала с ответом на терапию. Так, в подгруппе пациентов с Teff-high/Angio-high медиана ВБП составила 10,1 месяца, а частота ответа — 47%, в то время как в подгруппе пациентов с Teff-low/Angio-low — 2,6 месяцев и 5%, соответственно.

В нашем исследовании подгрупповой анализ не показал статистически-значимой корреляции эффективности

терапии ниволумабом и экспрессии генов CD274 (PD-L1), CD8 и CD4. В то же время, ответ на терапию наблюдался только среди пациентов с высоким значением экспрессии CD4 и CD274, хотя результаты не достигли статистической значимости. Частота контроля заболевания не отличалась в подгруппах пациентов с высоким/низким значением экспрессии какой-либо из исследованных сигнатур (p составил 0,5, 0,5 и 0,23 для ангиогенной, Т-эффекторной и миелоидной сигнатур, соответственно), а метод главных компонент не позволил выявить кластеризацию пациентов с наличием и отсутствием объективного ответа. Подобные противоречивые результаты могут быть связаны с ограниченным числом больных, включенных в молекулярный анализ, а также их высокой гетерогенностью в отношении количества предшествующих линий терапии и прогностических характеристик. Также подобные результаты могли быть связаны с качеством биологического материала. Так, два образца не прошли контроль качества данных (низкое количество чтений, картируемых на белок-кодирующие гены, высокое количество C/G > T/A артефактов по результатам детектирования

мутаций, низкая экспрессия housekeeping genes), а среди остальных образцов наблюдался высокий разброс количества генов, картируемых на белок-кодирующие гены. Дальнейшие исследования на большей выборке пациентов помогут подтвердить или опровергнуть предиктивную роль выбранных для анализа биомаркеров в гетерогенной популяции больных ПКР.

Ограничения

Это исследование имеет ряд ограничений, включая ретроспективный, наблюдательный дизайн, незначительное количество пациентов включенных в базу, малое количество гистологического материала для молекулярного анализа, что могло повлиять на полученный результат.

Финансовая заинтересованность

Создание базы данных и молекулярный анализ проведены при поддержке компании Bristol-Myers Squibb.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Наталья В. Карпова, врач онкологического отделения противоопухолевой лекарственной терапии с дневным стационаром, ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой», Москва, Россия.

Максим В. Иванов, руководитель отдела научных исследований и разработок, ООО «ОнкоДиагностика Атлас», Москва, Россия.

Владислав А. Милейко, директор, ООО «ОнкоДиагностика Атлас», Москва, Россия.

Алексей А. Румянцев, к. м. н., старший научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 4 НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н. Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия.

Татьяна А. Титова, к. м. н. врач-онколог онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 1 НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н. Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия.

Геворг А. Аракелян, аспирант кафедры онкологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, аспирант отделения урологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия.

Ани П. Оганесян, врач-онколог КДЦ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Александра В. Каныгина, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины Федерального Медико-биологического Агентства России», Москва, Россия.

Елена И. Шарова, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины Федерального Медико-биологического Агентства России», Москва, Россия.

Мария Л. Степанова, младший научный сотрудник научного отдела ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург, Россия.

Рустем А. Гафанов, к. м. н., старший научный сотрудник ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России, Москва, Россия.

Алексей С. Калпинский, к. м. н., старший научный сотрудник отделения онкоурологии МНИОИ им. П. А. Герцена, Москва, Россия.

Борис Я. Алексеев, проф., д. м. н., ученый секретарь РООУ, заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава РФ, г. Москва, Россия.

Анна И. Семенова, к. м. н., старший научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, врач-онколог отделения химиотерапии и инновационных технологий, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Собственные исследования

Светлана А. Проценко, д. м. н., ведущий научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, заведующая отделением химиотерапии и инновационных технологий, профессор отделения аспирантуры и ординатуры отдела учебно-методической работы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

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.

Всеволод Б. Матвеев, чл. — кор. РАН, проф., д. м. н., заведующий отделением онкоурологии, заместитель директора по научной и инновационной работе НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н. Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия.

Дмитрий А. Носов, проф., д. м. н., заведующий онкологического отделения противоопухолевой лекарственной терапии с дневным стационаром, ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой», Москва, Россия.

DOI: 10.18 027/2224-5057-2021-11-3-23-35

For citation: Karpova N. V., Ivanov M. V., Mileiko V. A., Rumyantsev A. A., Titova T. A., Arakelyan G. A. et. al. Experience of the nivolumab use in patients with metastatic renal cell carcinoma provided under the expanded access program in Russia. Subgroup analysis of the correlation between expression markers and the effectiveness of nivolumab therapy. *Malignant Tumors*. 2021 ; 11 (3) : 23–35 (In Russ.)

EXPERIENCE OF THE NIVOLUMAB USE IN PATIENTS WITH METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA PROVIDED UNDER THE EXPANDED ACCESS PROGRAM IN RUSSIA. SUBGROUP ANALYSIS OF THE CORRELATION BETWEEN EXPRESSION MARKERS AND THE EFFECTIVENESS OF NIVOLUMAB THERAPY

N. V. Karpova¹, M. V. Ivanov², V. A. Mileiko², A. A. Rumyantsev³, T. A. Titova³, G. A. Arakelyan^{3, 9}, A. P. Oganeyan⁷, A. V. Kanygina⁴, E. I. Sharova⁴, M. L. Stepanova⁸, R. A. Gafanov³, A. S. Kalpinsky⁶, B. Y. Alekseev⁶, A. I. Semenova⁷, S. A. Protsenko⁷, F. V. Moiseenko^{7, 8}, V. B. Matveev³, D. A. Nosov¹

¹ Central Clinical Hospital with Polyclinic, Moscow, Russia

² Atlas Oncology Diagnostics, Moscow, Russia

³ N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

⁴ Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

⁵ Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Moscow, Russia

⁶ P. A. Herzen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Center of Radiology, Moscow, Russia

⁷ NMRC of Oncology named after N. N. Petrov of MoH of Russia, St. Petersburg, Russia

⁸ St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (oncology), St. Petersburg, Russia

⁹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

¹⁰ I. I. Mechnikov North-West State Medical University, St. Petersburg, Russia

Abstract: Nivolumab was registered in Russia in December 2016 as a monotherapy for advanced renal cell carcinoma (RCC) and it remains a second-line treatment choice for patients with disease progression after the use of tyrosine kinase inhibitors. Even though immunotherapy has already proven to be an effective approach for the treatment of RCC, predictive biomarkers for the rational selection of patients remain unidentified.

Seventy-five patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) who received nivolumab in the 2nd and subsequent lines of therapy from 2015 to 2020 under the expanded access program were enrolled in this study. The objective response rate was 21,3%. Median progression-free survival (PFS) was 5,5 months. Median overall survival (OS) was not reached.

To analyze molecular biomarkers correlated with the response to immunotherapeutic treatment, we performed whole-transcriptome RNA sequencing of 16 samples (FFPE) in 15 patients with the assessment of the expression level

for individual genes (PDCD1, CD274, CD8A, CD8B, CD4) and gene signatures (Angio, Teff, Myeloid Inflammation). Disease control rates were not different for the subgroups of patients with high and low expression of any of the signatures examined, and further principal component analysis did not reveal clustering of patients with and without objective response.

Further studies on a larger sample of patients will help confirm or deny the predictive role of biomarkers selected for analysis in a heterogeneous population of RCC patients.

Keywords: renal cell carcinoma, nivolumab, anti-PD-1, immunotherapy

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Natalia V. Karpova, Oncologist, Department of Anticancer Drug Therapy with a Day Hospital, Central Clinical Hospital with Polyclinic, Moscow, Russia

Maxim V. Ivanov, Head of Research and Development Department, Atlas Oncology Diagnostics, Moscow, Russia

Vladislav A. Mileiko, Director, Atlas Oncology Diagnostics, Moscow, Russia

Alexey A. Rumyantsev, MD, PhD, Senior Researcher, Oncology Department of Pharmacological Treatment Methods (chemotherapy) No. 4, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Tatiana A. Titova, MD, PhD, Oncologist, Oncology Department of Pharmacological Treatment Methods (chemotherapy) No. 1, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Gevorg A. Arakelyan, Postgraduate Student Department of Oncology, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Postgraduate Student Urology Department, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Ani P. Oganessian, Oncologist, NMRC of Oncology named after N. N. Petrov of MoH of Russia, St. Petersburg, Russia

Aleksandra V. Kanygina, Junior Researcher, Laboratory of Human Molecular Genetics, Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

Elena I. Sharova, Junior Researcher, Laboratory of Human Molecular Genetics, Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

Maria L. Stepanova, Junior Researcher, Scientific Department, St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (oncology), St. Petersburg, Russia

Rustem A. Gafanov, MD, PhD, Senior Researcher, Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Moscow, Russia

Alexey S. Kalpinsky, MD, PhD, Senior Researcher, Department of Oncourology, P. A. Herzen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Center of Radiology, Moscow, Russia

Boris Y. Alekseev, MD, PhD, DSc, Prof., Scientific Secretary of the Russian Society of Oncurologists, Deputy General Director for Scientific Affairs, P. A. Herzen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Center of Radiology, Moscow, Russia

Anna I. Semenova, MD, PhD, Senior Researcher, Scientific Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, Oncologist, Department of Chemotherapy and Innovative Technologies, NMRC of Oncology named after N. N. Petrov of MoH of Russia, St. Petersburg, Russia

Svetlana A. Protsenko, MD, PhD, DSc, Leading Researcher, Scientific Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, Head of the Department of Chemotherapy and Innovative Technologies, Professor of the Department of Postgraduate and Residency of the Department of Educational and Methodological Affairs, NMRC of Oncology named after N. N. Petrov of MoH of Russia, St. Petersburg, Russia

Fedor V. Moiseenko, MD, PhD, DSc, Head of the Department of Chemotherapy, St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (oncology), Researcher, Scientific Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, NMRC of Oncology named after N. N. Petrov of MoH of Russia, Professor of the Department of Oncology, I. I. Mechnikov North-West State Medical University, St. Petersburg, Russia

Vsevolod B. Matveev, MD, PhD, DSc, Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Oncourology, Deputy Director for Scientific and Innovative Affairs, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Dmitry A. Nosov, MD, PhD, DSc, Prof., Head of the Oncology Department of Anticancer Drug Therapy with a Day Hospital, Moscow, Russia

Собственные исследования

ЛИТЕРАТУРА

1. Motzer R. J. et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 4-year follow-up of the phase III CheckMate 214 trial. *ESMO Open*. 2020 Nov;5 (6):e001079. doi: 10.1136/esmoopen-2020-001079.
2. Rini B. I. et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020 Dec;21 (12):1563-1573. doi: 10.1016/S1470-2045 (20) 30436-8.
3. Choueiri T. K., Motzer R. J., Rini B. I. et al. Updated efficacy results from the JAVELIN Renal 101 trial: first-line avelumab plus axitinib versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. *Ann Oncol*. 2020 Aug;31 (8):1030-1039. doi: 10.1016/j.annonc. 2020.04.010.
4. Atkins M. B., Clark J. I., Quinn D. I. Immune checkpoint inhibitors in advanced renal cell carcinoma: experience to date and future directions. *Annals of Oncology* 28: 1484–1494, 2017. doi:10.1093/annonc/mdx151.
5. Motzer R. J., Escudier B., McDermott D. F., et al. Nivolumab versus Everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2015; 373 (19): 1803-1813.
6. Motzer R. J., Tykodi S. S. et al. Nivolumab versus Everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma: updated results with long-term follow-up of the randomized, open-label, phase 3 CheckMate 025 Trial. *Journal of Clinical Oncology* doi: 10.1200/JCO. 2020.38.6_suppl. 617.
7. Kamba T., Yamasaki T., Teramukai S., Shibasaki N., Arakaki R., Sakamoto H. et al. Improvement of prognosis in patients with metastatic renal cell carcinoma and Memorial Sloan-Kettering Cancer Center intermediate risk features by modern strategy including molecular-targeted therapy in clinical practice. *Int J Clin Oncol*. 2014;19 (3):505-15. doi: 10.1007/s10147-013-0581-2.
8. Konishi S., Hatakeyama S., Numakura K., Narita S., Inoue T., Saito M. et al. Validation of the IMDC prognostic model in patients with metastatic renal-cell carcinoma treated with first-line Axitinib: a multicenter retrospective study. *Clin Genitourin Cancer*. 2019 Oct;17 (5):e1080-e1089. doi: 10.1016/j. clgc. 2019.07.006.
9. Jardim D. L., Goodman A., de Melo Gagliato D., Kurzrock R. The Challenges of Tumor Mutational Burden as an Immunotherapy Biomarker. *Cancer Cell*. 2021 Feb 8;39 (2):154-173. doi: 10.1016/j. ccell. 2020.10.001.
10. Shen X., Zhao B. Efficacy of PD-1 or PD-L1 inhibitors and PD-L1 expression status in cancer: meta-analysis. *BMJ*. 2018 Sep 10;362: k3529. doi: 10.1136/bmj. k3529.
11. Xu Y., Wan B., Chen X., Zhan P., Zhao Y., Zhang T., Liu H. et al. The association of PD-L1 expression with the efficacy of anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy and survival of non-small cell lung cancer patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Transl Lung Cancer Res*. 2019 Aug;8 (4):413-428. doi: 10.21037/tlcr. 2019.08.09.
12. Halbert B., Einstein D. J. Hot or Not: Tumor Mutational Burden (TMB) as a Biomarker of Immunotherapy Response in Genitourinary Cancers. *Urology*. 2021 Jan;147:119-126. doi: 10.1016/j. urology. 2020.10.030.
13. Zhu J., Armstrong A. J., Friedlander T. W., Kim W., Pal S. K., George D. J., Zhang T. Biomarkers of immunotherapy in urothelial and renal cell carcinoma: PD-L1, tumor mutational burden, and beyond. *J Immunother Cancer*. 2018 Jan 25;6 (1):4. doi: 10.1186/s40425-018-0314-1.
14. Motzer R. J., Escudier B., McDermott D. F., George S. et al. CheckMate 025 Investigators. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2015 Nov 5;373 (19):1803-13. doi: 10.1056/NEJMoa1510665.
15. Motzer R. J., Tannir N. M., McDermott D. F. et al. CheckMate 214 Investigators. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018 Apr 5;378 (14):1277-1290. doi: 10.1056/NEJMoa1712126.
16. McDermott D. F., Huseni M. A., Atkins M. B., Motzer R. J., Rini B. I. et al. Clinical activity and molecular correlates of response to atezolizumab alone or in combination with bevacizumab versus sunitinib in renal cell carcinoma. *Nat Med*. 2018 Jun;24 (6):749-757. doi: 10.1038/s41591-018-0053-3.
17. Fehrenbacher L., Spira A., Ballinger M., Kowanzet M. et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet*. 2016 Apr 30;387 (10030):1837-46. doi: 10.1016/S0140-6736 (16) 00587-0.
18. Rosenberg J. E., Hoffman – Censits J., Powles T., van der Heijden M. S. et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*. 2016 May 7;387 (10031):1909-20. doi: 10.1016/S0140-6736 (16) 00561-4.
19. Snyder A., Makarov V., Merghoub T., Yuan J. et al. Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma. *N Engl J Med*. 2014 Dec 4;371 (23):2189-2199. doi: 10.1056/NEJMoa1406498.
20. Rizvi N. A., Mazières J., Planchard D. et al. Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol*. 2015 Mar;16 (3):257-65. doi: 10.1016/S1470-2045 (15) 70054-9.

21. Gabrilovich D. I., Nagaraj S. Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system. *Nat Rev Immunol.* 2009 Mar;9 (3):162-74. doi: 10.1038/nri2506.
22. Robert J. Motzer et al. CheckMate 025 Randomized Phase 3 Study: Outcomes by Key Baseline Factors and Prior Therapy for Nivolumab Versus Everolimus in Advanced Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol.* 2017 Dec;72 (6):962-971. doi: 10.1016/j. eururo. 2017.02.010.
23. McDermott D. F., Huseni M. A., Atkins M. B., Motzer R. J. et al. Clinical activity and molecular correlates of response to atezolizumab alone or in combination with bevacizumab versus sunitinib in renal cell carcinoma. *Nat Med.* 2018 Jun;24 (6):749-757. doi: 10.1038/s41591-018-0053-3.
24. Rini B. I., Motzer R. J., Powles T., McDermott D. F. et al. Atezolizumab plus Bevacizumab Versus Sunitinib for Patients with Untreated Metastatic Renal Cell Carcinoma and Sarcomatoid Features: A Prespecified Subgroup Analysis of the IMmotion151 Clinical Trial. *Eur Urol.* 2021 May;79 (5):659-662. doi: 10.1016/j. eururo. 2020.06.021.
25. Courcier J., Dalban C., Laguerre B., Ladoire S. et al. Primary Renal Tumour Response in Patients Treated with Nivolumab for Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results from the GETUG-AFU 26 NIVOREN Trial. *Eur Urol.* 2021 Jun 5; S0302-2838 (21) 00389-4. doi: 10.1016/j. eururo. 2021.05.020.

DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3-36-44

Цитирование: Жуликов Я.А., Коваленко Е.И., Бохян В.Ю., Артамонова Е.В. Современные опции и перспективы системной терапии местнораспространенного и метастатического аденокортикального рака. Злокачественные опухоли. 2021 ; 11 (3) : 36–44

СОВРЕМЕННЫЕ ОПЦИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ СИСТЕМНОЙ ТЕРАПИИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО И МЕТАСТАТИЧЕСКОГО АДРЕНОКОРТИКАЛЬНОГО РАКА

Я. А. Жуликов¹, Е. И. Коваленко¹, В. Ю. Бохян^{1,2}, Е. В. Артамонова^{1,2}

¹ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме: Аденокортикальный рак относится к орфанным опухолям и характеризуется неблагоприятным прогнозом. Комбинация химиотерапии по схеме EDP и митотана является стандартом первой линии терапии. Эффективных опций второй и последующих линий терапии не существует. Стандартом второй линии терапии является комбинация гемцитабина, капецитабина и митотана, позволяющая добиться объективного ответа у 4–7% пациентов. Достижение терапевтической концентрации митотана — важнейший предиктивный фактор эффективности второй линии терапии по схеме GemCap + митотан, в связи с чем рекомендовано продолжать терапию митотаном даже при прогрессировании на его фоне. За последние несколько лет опубликовано много исследований, посвященных изучению эффективности таргетной и иммунотерапии аденокортикального рака, однако стандарты третьей и последующей линии терапии не определены. В данном обзоре будут описаны современные представления и перспективы системной терапии местно-распространенного и метастатического аденокортикального рака.

Ключевые слова: аденокортикальный рак, митотан, химиотерапия, иммунотерапия

Введение

Аденокортикальный рак (АКР) относится к орфанным опухолям, заболеваемость АКР в США составляет 2 случая на 1 миллион численности населения в год [1]. Эпидемиологические данные по Российской Федерации оценить крайне затруднительно, так как онкологическая отчетность отдельно по АКР не формируется, а регистр отсутствует. Радикальное хирургическое лечение является стандартом лечения пациентов с локальными стадиями АКР [2]. Однако, вне зависимости от R-статуса, частота рецидива в течение 5 лет после радикального хирургического лечения колеблется от 20% при I стадии до 70% при III стадии [3]. Местно-распространенный (III стадия) и метастатический АКР в дебюте заболевания выявляются в 18–26% и 21–46% случаев соответственно [4–6].

Метастатический АКР характеризуется неблагоприятным прогнозом. Основой лекарственной терапии местно-распространенного и метастатического АКР является митотан. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) на фоне терапии митотаном составляет 4,1 мес. Достижение терапевтической концентрации митотана (выше 14 микрограмм на миллилитр [мкг/мл]) достоверно увеличивает медиану ВБП и общей выживаемости (ОВ) по данным нескольких ретроспективных исследований

[7–9]. Терапевтическая концентрация митотана достигается только у половины пациентов, а период достижения составляет 1,5–3 месяцев. Невозможность достижения концентрации митотана у половины пациентов обуславливает необходимость назначения комбинации химиотерапии и митотана при агрессивном течении заболевания [8]. По результатам единственного позитивного исследования III фазы FIRM АКТ комбинация митотана и химиотерапии по схеме EDP была зарегистрирована в первой линии терапии метастатического АКР [10]. Медиана общей выживаемости (ОВ) в данном исследовании составила 18 мес.

Эффективных режимов второй и последующих линий химиотерапии метастатического АКР нет. Наиболее изученной схемой химиотерапии является гемцитабин в комбинации с капецитабином или 5-фторурацилом (ФУ) и митотаном. Объективный ответ на данный режим составляет 4–7% [11,12]. За последние несколько лет опубликовано много исследований, посвященных изучению эффективности таргетной и иммунотерапии аденокортикального рака. Однако стандартов третьей и последующей линии терапии не существует. В данном обзоре будет рассмотрено современное состояние и перспективы лекарственной терапии АКР.

Первая линия терапии метастатического АКР

Митотан относится к адренолитическим препаратам. Он специфично действует на пучковую, частично сетчатую зону, что приводит к клеточной дегенерации коры надпочечника, при этом не затрагивая клубочковую зону. На данный момент опубликовано 11 однорукавных исследований (3 проспективных, 8 ретроспективных), изучавших эффективность митотана в монорежиме и в комбинации с различными режимами химиотерапии при АКР [13]. Частота объективного ответа (ЧОО) на фоне монотерапии митотаном составляет 11–30% в различных исследованиях [7,8,14,15]. Достижение терапевтической концентрации митотана достоверно увеличивает ЧОО, а также медиану ВБП и ОВ в нескольких ретроспективных исследованиях [7,8,14,15]. Однако, повышение концентрации митотана выше 20 мкг/л ассоциировано с увеличением риска развития нейротоксичности центрального генеза [8,15,16]. Таким образом, рекомендованная концентрация митотана 14–20 мкг/л является наиболее эффективной и безопасной [17].

На сегодняшний день опубликованы результаты проспективного исследования, в котором изучалась эффективность митотана в монорежиме в лечении метастатического АКР [7]. В исследование включено 127 пациентов, 78 из них начали прием митотана в связи с появлением нерезектабельного рецидива. Частота объективного ответа (ЧОО) составила 20,5%, стабилизация заболевания более 6 месяцев наблюдалась у 18,1% пациентов. Медианы ВБП и ОВ составили 4,1 и 18,5 месяцев соответственно. Достижение терапевтической концентрации было связано с достоверным улучшением ЧОО — 31,9% против 11,1% ($p=0,041$), а также ОВ (ОР 0,42; $p=0,003$). В группе пациентов с низким ki67 ($\leq 10\%$) наблюдалась высокая частота длительного контроля заболевания — 54% против 24% при ki67 > 20%. По данным мультипараметрического анализа количество метастатических очагов менее 10 достоверно ассоциировалось со снижением риска прогрессирования заболевания (ОР 0,51, $p=0,002$) и смерти (ОР 0,59, $p=0,017$). Это может свидетельствовать о том, что у пациентов с индолентным течением заболевания, низким уровнем ki67 и небольшой распространенностью заболевания митотан в монорежиме может быть назначен в качестве первой линии терапии.

В нескольких ретроспективных исследованиях по изучению эффективности адъювантной терапии митотаном было показано, что концентрация митотана выше 14 мкг/л достигается у 50% пациентов [18,19]. На данный момент остается открытым вопрос об оптимальном дозовом режиме митотана для ускорения выхода на терапевтическую концентрацию. Опубликованы результаты небольшого проспективного исследования. Высокодозный режим предусматривал начало терапии митотаном с 1,5 г/сутки и увеличение его суточной дозы на 1,5 г/сут ежедневно до 6 г/сут под контролем концентрации каждые 2 недели. В последующем дозовый режим митотана корректировался в зависимости от его концентрации. Низкодозовый режим предусматривал начало терапии митотаном в суточной дозе 1 г с постепенной эскалацией дозы

на 0,5 г каждые 3 дня терапии в течение 2 недель до 3 г/сут, далее в зависимости от концентрации митотана [20]. Терапевтическая концентрация достигнута у 10 из 20 пациентов в группе высокодозового режима (50%) и у 4 из 12 пациентов (33%) в группе низкодозового режима. Медиана времени до достижения терапевтической концентрации составила 46 и 55 дней соответственно. Статистически значимых различий в частоте достижения терапевтической концентрации митотана и медиане времени до ее достижения, частоте нежелательных явлений получено не было. Однако небольшая выборка не позволяет сделать однозначный вывод о нецелесообразности назначения высокодозового режима митотана высокодозового режима для повышения частоты и скорости достижения его терапевтической концентрации в крови.

Митотан в монорежиме является возможной опцией терапии у пациентов с индолентным течением заболевания, отсутствием симптомов и небольшой распространенностью заболевания. Однако пациенты с агрессивным течением заболевания нуждаются в назначении комбинированных режимов терапии (митотан + химиотерапия) в связи с длительным временем до достижения терапевтической концентрации митотана в крови и низкой эффективностью митотана в этой подгруппе [7]. Berutti и соавторы впервые опубликовали результаты исследования по изучению эффективности химиотерапии по схеме EDP в комбинации с низкодозовым режимом митотана в лечении метастатического или неоперабельного АКР [21]. В исследование были включены 72 пациента. Объективный ответ по критериям WHO наблюдался у 48,6% (95% Доверительный интервал [ДИ] 37,1–60,3%), в том числе 6,9% ($n=5$) полных ответов. Медианы ВБП и ОВ составили 9,1 и 28,5 месяцев соответственно.

В клиническом исследовании III фазы FIRM-AKT сравнивалась эффективность митотана в комбинации с химиотерапией по схеме EDP или стрептозотоцином в первой линии терапии метастатического АКР [10]. В исследование было включено 304 пациента, рандомизированных на группы терапии 1:1. ЧОО в группах EDP и стрептозотоцина составила 23,2% и 9,2% ($p<0,001$) соответственно. Медиана ВБП была достоверно выше в группе EDP и составила 5,0 месяцев против 2,1 месяца в группе стрептозотоцина (Отношение рисков [OR], 0,55; 95% ДИ 0,43–0,69; $p<0,001$), контроль заболевания через 12 месяцев после начала терапии наблюдался у 26,1% и 7,2% пациентов в группах EDP и стрептозотоцина. Соответственно Исследование предусматривало кроссовер пациентов, во второй линии 101 пациент получил EDP + митотан и 84 — стрептозотоцин + митотан. Эффективность режимов во второй линии терапии не отличалась, медианы ВБП составили 5,6 и 2,2 мес. соответственно. Достоверных различий в медиане ОВ между группами получено не было: 14,8 месяцев в группе EDP против 12 месяцев в группе стрептозотоцина (ОР 0,79; 95% ДИ, 0,61–1,02; $p=0,07$), что может быть связано с кроссовером. Режим терапии митотаном определялся локальными протоколами, частота достижения терапевтической концентрации митотана составила

Обзоры и аналитика

всего 20% ($n=54$). Достижение терапевтической концентрации митотана было связано с тенденцией к улучшению ОВ (ОР 0,76; 95% ДИ, 0,54–1,08; $p=0,13$).

Таким образом химиотерапия по схеме EDP в комбинации с митотаном является стандартом первой линии терапии, но часть пациентов не могут получить цисплатин-содержащую терапию в связи со снижением почечной функции после выполненной нефрадреналэктомии или наличием сердечно-сосудистых сопутствующих заболеваний, и оптимальный режим терапии для данных пациентов не определен. В небольшом ретроспективном исследовании изучалась эффективность комбинации этопозиды и карбоплатина в терапии метастатического или местнораспространенного АКР у пациентов с противопоказаниями к назначению цисплатина [22]. В исследование были включены 12 пациентов, из которых 7 получали химиотерапию на фоне митотана, 5 без митотана. ЧОО наблюдалась у 33% пациентов ($n=4$), все ответы на лечение были частичными, стабилизация заболевания — также у 33% ($n=4$). Медиана ОВ составила 17,2 месяцев. Авторы сделали вывод о возможности назначения комбинации этопозиды, карбоплатина и митотана у пациентов с наличием противопоказаний к цисплатину.

Во II фазе клинического исследования изучалась эффективность и безопасность комбинации цисплатина 50 мг/м² и доцетаксела 75 мг/м² каждые 3 недели в первой линии терапии метастатического и местнораспространенного АКР [23]. В исследование были включены 19 пациентов, согласно статистической гипотезе, назначение данного режима терапии считалось бы эффективным при ЧОО $\geq 30\%$. ЧОО составила 21% ($n=4$), стабилизация заболевания наблюдалась у 32% ($n=6$) пациентов. Медиана ВБП составила 3 месяцев, однолетняя ВБП 21%. Медиана продолжительности ответа составила 9,4 месяцев при частичном ответе и 5,3 месяцев при стабилизации заболевания. Исследование было признано негативным, и дальнейшее изучение эффективности данного режима химиотерапии не проводилось. Однако следует отметить, что в данном исследовании проведение химиотерапии без митотана позволило достичь однолетней ВБП 21%, что сравнимо с данными, полученными в исследовании FIRM-AKT.

Около 20% пациентов имеют длительный контроль заболевания после проведенного лечения, данные пациенты могут быть кандидатами для хирургического лечения [7,10]. В небольшом исследовании изучалась роль хирургического лечения у пациентов с контролем заболевания на фоне системной терапии по схеме EDP + митотан [22]. В исследование были включены 58 пациентов, у 29 (50%) наблюдался частичный ответ на лечение, стабилизация заболевания — у 15 (26%) пациентов. В 5 случаях наблюдалось прогрессирование заболевания после 2 циклов химиотерапии в виде увеличения размеров ранее описанных очагов без появления новых метастазов и симптомов, лечение было продолжено. При оценке ответа после 4 циклов у 2 из них наблюдалась стабилизация

заболевания, у 3 — частичный ответ. Резекция остаточной опухоли была выполнена 26 пациентам с частичным ответом или стабилизацией. Выполнение хирургического лечения у пациентов с контролем заболевания на фоне химиотерапии было достоверно ассоциировано с увеличением медианы ВБП по сравнению с группой наблюдения — 13,1 против 7,4 месяца ($p=0,053$) и медианы ОВ — 29,8 месяцев и 10,8 месяцев ($p=0,0001$) соответственно. Полный патоморфологический ответ был подтвержден у 4 пациентов. Таким образом, у пациентов с контролем заболевания после завершения химиотерапии может быть рассмотрено выполнение резекции остаточной опухоли, однако к результатам данного исследования следует относиться осторожно, поскольку выигрыш от хирургического лечения может быть обусловлен более благоприятными характеристиками пациентов в этой группе.

Вторая и последующие линии химиотерапии

Наиболее изученной схемой химиотерапии является гемцитабин в комбинации с капецитабином или 5-фторурацилом (ФУ) и митотаном. Эффективность данного режима во второй и последующих линиях терапии метастатического АКР была изучена в исследовании II фазы на когорте из 28 пациентов [11]. Все пациенты получили ранее цисплатин-содержащую химиотерапию (EDP 86%) и митотан. Объективный ответ наблюдался у 7% ($n=2$) пациентов, стабилизация заболевания — у 39,3% пациентов ($n=11$). Медиана времени до прогрессирования и ОВ составили 5,3 и 9,8 месяцев соответственно. В группе с концентрацией митотана ≥ 14 мкг/л ($n=12$) наблюдалась тенденция к увеличению времени до прогрессирования заболевания ($p=0,13$).

Схожие результаты были получены в крупном ретроспективном исследовании, оценившем эффективность гемцитабин-содержащих режимов химиотерапии при метастатическом АКР ($n=145$), в том числе гемцитабин + капецитабин ($n=132$) [12]. В первой линии терапии гемцитабин-содержащую химиотерапию получили 8,3% пациентов, во второй — 57,3%, в третьей и последующей — 34,5% пациентов. Митотан на фоне лечения получали 114 пациентов (78,6%), его концентрация была оценена у 89 пациентов, 42 из них достигли терапевтической концентрации (47,2%). ЧОО составила 4,9% ($n=7$), стабилизация заболевания наблюдалась у 25% ($n=36$) пациентов. Различий в эффективности химиотерапии в зависимости от линии терапии не наблюдалось. Медианы ВБП и ОВ составили 12 недель и 94 недели соответственно. Достижение терапевтической концентрации митотана достоверно ассоциировалось с улучшением ВБП (ОР 0,56, 95% ДИ 0,35–0,77, $p=0,0026$). Интересно, что частота стабилизации заболевания и частичного ответа составила 0% у пациентов не получавших митотан; 6 из 7 объективных ответов наблюдались у пациентов, достигших терапевтической концентрации митотана. Таким образом, комбинация

ция гемцитабина и капецитабина без митотана или при низкой его концентрации в крови обладает минимальной клинической эффективностью, что определяет необходимость продолжения терапии митотаном и поддержания его терапевтической концентрации даже после прогрессирования заболевания на фоне митотана.

Темозоломид показал противоопухолевую активность *in vitro* на клеточных моделях АКР [25]. В ретроспективном исследовании, включившем 28 пациентов, получавших темозоломид в дозе 200 мг/м² внутрь 1–5 дни цикла каждые 28 дней во 2–3 линиях химиотерапии метастатического АКР [26]. У 10 пациентов (35,8%) наблюдался контроль заболевания, в том числе 1 полный и 6 частичных ответов. Медианы ВБП и ОВ составили 3,5 месяца и 7,2 месяца соответственно. Опубликован клинический случай полного ответа на темозоломид длительностью более 14 месяцев [27].

Также опубликованы 2 клинических случая частичного ответа на метронуемую химиотерапию этопозидом 50 мг/сутки ежедневно длительностью более 24 месяцев в 6 линии терапии и циклофосфамидом 50 мг/сутки длительностью 10 месяцев в 5 линии терапии метастатического АКР [28]. Назначение метронуемой химиотерапии следует рассматривать у предлеченных пациентов с метастатическим АКР при наличии противопоказаний к назначению стандартных режимов химиотерапии.

Таргетная терапия АКР

Гиперэкспрессия IGF-II наблюдается в 85% случаев АКР, что создало предпосылки для изучения эффективности ингибиторов IGF/IGF1R в лечении метастатического АКР [29,30]. В исследовании III фазы было показано, что назначение ингибитора IGF1R — линситиниба во второй и последующих линиях терапии метастатического АКР не улучшает ВБП и ОВ по сравнению с плацебо [31]. Однако у 2 из 90 пациентов в группе линситиниба наблюдался длительный частичный ответ на лечение 38+и 45+мес. Дальнейшие исследования по изучению эффективности линситиниба не проводились в связи с его низкой эффективностью.

Различные ингибиторы тирозинкиназ изучались в лечении метастатического АКР без успешных результатов [32–36]. Первые положительные результаты были получены в ретроспективном исследовании, изучавшем эффективность мультикиназного ингибитора — кабозантиниба во второй и последующих линиях лечения АКР [37]. В исследование включено 16 пациентов, митотан был отменен перед началом терапии кабозантинибом у всех пациентов, поскольку митотан индуцирует экспрессию цитохрома P450 3A4 (CYP3A4), что значительно снижает концентрацию кабозантиниба в крови [38]. ЧОО составила 18,75% (n=3), стабилизация заболевания — 31,25% (n=5). ВБП более 16 недель наблюдалась у 8 пациентов (50%). На данный момент инициированы два клинических исследо-

вания по изучению эффективности кабозантиниба в лечении метастатического АКР-NCT03612232, NCT03370718.

Экспрессия рецепторов соматостатина (SSTR) 2 и 5 типов характерна для нейроэндокринных опухолей и является мишенью для таргетной терапии аналогами соматостатина и радионуклидной терапии Lu¹⁷⁷ и Y⁹⁰-DOTA-TATE [39]. Положительная экспрессия SSTR 2 и/или 5 типов наблюдается в 40–60% случаев АКР [40–42]. Опубликован клинический случай длительного частичного ответа на фоне терапии октреотидом в пролонгированной форме при метастатическом АКР [43]. Несмотря на высокую частоту положительной экспрессии SSTR 2 и 5 типов по результатам иммуногистохимического исследования, у большинства пациентов наблюдается гетерогенное свечение с низким стандартизованным уровнем накопления (SUV) по данным позитронно-эмиссионной компьютерной томографии (ПЭТ-КТ) с Ga⁶⁸-DOTATOC [44]. В небольшом ретроспективном исследовании показано, что только у 2 из 19 пациентов наблюдалось положительное свечение с высоким SUV по данным ПЭТ-КТ с ⁶⁸Ga-DOTATOC [44]. Оба пациента получили терапию Y⁹⁰ или Lu¹⁷⁷-DOTATOC, у 1 наблюдался частичный ответ длительностью 12 месяцев.

Иммунотерапия метастатического АКР

АКР относится к опухолям с низкой мутационной нагрузкой, в среднем 1,3 мутаций на мегабазу [45]. Однако примерно в 3–6% случаев определяется высокий уровень микросателлитной нестабильности (MSI-high), при которой эффективность анти-PD-1-терапии в монорежиме и комбинации с анти-CTLA-4 терапией доказана при различных злокачественных опухолях [46–48].

В исследовании 1b фазы изучалась эффективность авелумаба (анти-PD-L1) в лечении различных злокачественных опухолей [49]. В исследование были включены 50 пациентов с метастатическим АКР, получивших ранее митотан и платиносодержащую химиотерапию. Терапия митотаном на фоне авелумаба проводилась у 50% пациентов. Объективный ответ и стабилизация заболевания были достигнуты у 6% и 42% пациентов соответственно. Частота контроля заболевания не отличалась в подгруппах авелумаба в монорежиме и в комбинации с митотаном. ЧОО в группе (12 пациентов) с позитивной экспрессией PD-L1 (≥5% позитивных опухолевых клеток) составила 16,7% против 3,3% при PD-L1-негативных опухолях (n=30), различия статистически недостоверны (p=0,192). В общей популяции пациентов медиана ВБП и ОВ составили 2,6 и 10,1 месяца, однолетняя ВБП и ОВ — 8,7% и 43,2% соответственно. Медиана ВБП достигла 5,5 месяцев в группе PD-L1+против 1,7 месяцев в группе PD-L1–, различия недостоверны (ОР 0,66, 95% ДИ 0,32–1,39). Частота нежелательных явлений 3–4 степени составила 24% при приеме митотана против 8% у пациентов, не принимавших митотан. Несмотря на низкую эффективность авелумаба в общей популяции пациентов, в подгруппе с положи-

Обзоры и аналитика

тельной экспрессией PD-L1 наблюдалась высокая ЧОО и медиана ВБП при непрямом сравнении с историческим контролем — GemCar + митотан.

В небольшом клиническом исследовании II фазы была показана низкая эффективность ниволумаба [50]. Контроль заболевания ≥ 6 месяцев наблюдался у 20% ($n=2$) пациентов. Медиана ВБП составила 1,8 месяца. На данный момент опубликованы результаты исследования CA209-538, оценившего эффективность комбинации ниволумаба и ипилимумаба во второй и последующих линиях терапии орфанных опухолей [51]. У 2 из 6 (33%) с метастатическим АКР наблюдался частичный ответ длительностью 10 и 25+месяцев, также у 2 пациентов наблюдалась стабилизация заболевания. Нежелательные явления 3–4 степени наблюдались у 5 из 6 пациентов, аутоиммунный гепатит — у 4 из 6.

Первые положительные результаты по применению иммунотерапии в лечении метастатического или местнораспространенного АКР были получены в клиническом исследовании II фазы, изучавшем эффективность пембролизумаба [52]. В исследование включено 39 пациентов, из них 28 (72%) получали ранее системную терапию, 6 — с MSI-high опухолями. Объективный ответ и контроль заболевания наблюдались у 23% и 52% пациентов соответственно. Медиана ВБП и ОВ составили 2,1 и 24,9 месяца соответственно. Различий в ЧОО в зависимости от экспрессии PD-L1- и MSI-статуса получено не было. На данный момент пембролизумаб включен в рекомендации NCCN в качестве альтернативного режима второй и последующих линий терапии метастатического и местнораспространенного АКР [53].

Комбинация пембролизумаба и левватиниба является стандартом первой линии терапии светлоклеточного рака почки, второй линии терапии рака тела матки, а также показала свою эффективность в лечении пациентов с различными опухолями после прогрессирования на фоне анти-PD-1-терапии (54–56). В небольшом исследовании была оценена эффективность данной комбинации во второй и последующих линиях терапии метастатического АКР [57]. У 2 из 8 (25%) пациентов был достигнут частичный ответ, у 1 стабилизация заболевания продолжительностью 8 мес. На данный момент инициировано исследование II фазы по изучению эффективности комбинации пембролизумаба и левватиниба во второй и последующих линиях терапии метастатического и местнораспространенного АКР (NCT05036434).

Таким образом, АКР относится к опухолям с низкой чувствительностью к иммунотерапии. Но примерно у 20% пациентов удается достичь длительного контроля заболевания на фоне анти-PD-1-терапии, что при непрямом сравнении значительно выше, чем на фоне второй линии терапии по

схеме GemCar + митотан. Эффективность различных комбинаций анти-PD-1- и таргетной терапии, а также других блокаторов иммунных контрольных точек в терапии метастатического и местнораспространенного АКР изучается в клинических исследованиях ранних фаз.

Заключение

Наиболее изученным и эффективным режимом терапии первой линии метастатического АКР является комбинация EDP + митотан [10]. Проспективных исследований, сравнивавших эффективность комбинации митотана и химиотерапии против митотана в монорежиме нет. Однако у пациентов с индолентным течением заболевания, небольшой распространенностью и отсутствием симптомов, при непрямом сравнении митотан показывает схожие результаты по эффективности и может быть назначен в монорежиме [7,10]. Длительный контроль заболевания на фоне системной терапии наблюдается примерно у 20% пациентов. Выполнение хирургического лечения у этой когорты пациентов ассоциировано с улучшением ОВ, однако данные получены в небольшом ретроспективном исследовании [22]. Эффективных опций второй и последующих линий терапии нет. Стандарт второй линии терапии является комбинация гемцитабина и капецитабина, которая обладает минимальной клинической эффективностью без митотана или при низкой его концентрации в крови, что определяет необходимость продолжения терапии митотаном и поддержания его концентрации даже после прогрессирования заболевания на фоне митотана [12]. Темозоломид показал высокую ЧОО в ретроспективном исследовании, в связи с чем препарат одобрен для применения в третьей и последующей линии химиотерапии в Италии [26]. Однако необходимо оценить эффективность темозоломида в проспективных исследованиях для включения данного препарата в стандарты лечения метастатического АКР.

Метастатический АКР относится к опухолям с низкой чувствительностью к иммунотерапии. Пембролизумаб показал свою эффективность во второй и последующих линиях терапии АКР [52]. Несмотря на низкую медиану ВБП (2,1 месяца), двухлетняя ВБП и ОВ составили 20% и 50% соответственно, что при непрямом сравнении значительно выше исторического контроля — комбинации GemCar + митотан. Опубликованы небольшие работы, показавшие потенциальную эффективность комбинаций левватиниба и пембролизумаба, ниволумаба и ипилимумаба во второй и последующих линиях терапии АКР, роль этих комбинаций будет изучаться в клинических исследованиях ранних фаз [51,57].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Ярослав А. Жуликов, врач-онколог онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического № 1), ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: yarikzhulikov@gmail.com

Елена И. Коваленко, к. м. н., старший научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического № 1), ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: e.i.kovalenko@mail.ru

Ваган Ю. Бохан, д. м. н., заведующий онкологическим отделением хирургических методов лечения (эндокринной онкологии) № 5, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, профессор кафедры онкологии и лучевой терапии ЛФ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова», e-mail: b.vagan@mail.ru

Елена В. Артамонова, д. м. н., заведующий онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтическим № 1), ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, профессор кафедры онкологии и лучевой терапии ЛФ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», e-mail: artamonovae@mail.ru

DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3-36-44

For citation: Zhulikov Ya. A., Kovalenko E. I., Bohyan V. Yu., Artamonova E. V. Current options and perspectives of systemic therapy for advanced or metastatic adrenocortical cancer. *Malignant Tumors*. 2021 ; 11 (3) : 36–44 (In Russ.)

CURRENT OPTIONS AND PERSPECTIVES OF SYSTEMIC THERAPY FOR ADVANCED OR METASTATIC ADRENOCORTICAL CANCER

Ya. A. Zhulikov¹, E. I. Kovalenko¹, V. Yu. Bokhian^{1,2}, E. V. Artamonova^{1,2}

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

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract: Adrenocortical cancer is an orphan tumor with poor prognosis. The combination of EDP chemotherapy regimen and mitotane is the standard for the first-line therapy. But there are no effective options for the second and consequent lines of therapy. The standard of second-line therapy is the combination of gemcitabine, capecitabine and mitotane, which provides an objective response in 4–7 % of patients. Achievement of the therapeutic concentration of mitotane is the most important predictive factor of efficiency of GemCap + mitotane regimen, and, therefore, it is recommended to continue mitotane therapy after progression to mitotane. Recently, many researches regarding the efficiency of targeted and immunotherapy of adrenocortical cancer have been published. However, there are no standards for the third and subsequent lines of treatment. This review outlines the current views and perspectives of systemic therapy for advanced and metastatic adrenocortical cancer.

Key words: adrenocortical cancer, mitotane, chemotherapy, immunotherapy

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Yaroslav A. Zhulikov, oncologist, Medical Oncology Department (Chemotherapy Department No. 1), N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: yarikzhulikov@gmail.com

Elena I. Kovalenko, MD, PhD, Senior Researcher, Medical Oncology Department (Chemotherapy Department No. 1), N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: e.i.kovalenko@mail.ru

Vagan Yu. Bohyan, MD, PhD, DSc, Head of Surgical Oncology Department (Endocrine Oncology) No. 5, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Professor, Oncology and Radiation Therapy Department, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, e-mail: b.vagan@mail.ru

Elena V. Artamonova, MD, PhD, DSc, Head of Medical Oncology Department (Chemotherapy Department No. 1), N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Professor, Oncology and Radiation Therapy Department, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, e-mail: artamonovae@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Schteingart DE, Doherty GM, Gauger PG, et al. Management of patients with adrenal cancer: recommendations of an international consensus conference. *Endocr Relat Cancer*. 2005;12(3):667-680.

2. Margonis GA, Kim Y, Prescott JD, et al. Adrenocortical Carcinoma: Impact of Surgical Margin Status on Long-Term Outcomes. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(1):134-141.
3. Fassnacht M, Johanssen S, Quinkler M, et al. Limited prognostic value of the 2004 International Union Against Cancer staging classification for adrenocortical carcinoma: proposal for a Revised TNM Classification. *Cancer*. 2009;115(2):243-250.
4. Kerkhofs TM, Verhoeven RH, Van der Zwan JM, et al. Adrenocortical carcinoma: a population-based study on incidence and survival in the Netherlands since 1993. *Eur J Cancer*. 2013;49(11):2579-2586.
5. Icard P, Goudet P, Charpenay C, et al. Adrenocortical carcinomas: surgical trends and results of a 253-patient series from the French Association of Endocrine Surgeons study group. *World J Surg*. 2001;25(7):891-897.
6. Lughezzani G, Sun M, Perrotte P, et al. The European Network for the Study of Adrenal Tumors staging system is prognostically superior to the international union against cancer-staging system: a North American validation. *Eur J Cancer*. 2010;46(4):713-719.
7. Megerle F, Herrmann W, Schloetelburg W, et al. Mitotane Monotherapy in Patients With Advanced Adrenocortical Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(4):1686-1695.
8. Hermesen IG, Fassnacht M, Terzolo M, et al. Plasma concentrations of o,p'DDD, o,p'DDA, and o,p'DDE as predictors of tumor response to mitotane in adrenocortical carcinoma: results of a retrospective ENS@T multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(6):1844-1851.
9. Zhulikov Ya.A., Kovalenko E.I., Bohyan V.Yu. et al. Efficacy of EDP ± mitotane chemotherapy in the treatment of metastatic adrenocortical carcinoma. Predictive and prognostic factors of efficacy. *Malignant tumours*. 2021;11(1):37-46. (In Russ.) <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2021-11-1-37-46>
10. Fassnacht M, Terzolo M, Allolio B, et al. Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med*. 2012;366(23):2189-2197. PMID: 22551107. DOI: 10.1056/NEJMoa1200966.
11. Sperone P, Ferrero A, Daffara F, et al. Gemcitabine plus metronomic 5-fluorouracil or capecitabine as a second-/third-line chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma: a multicenter phase II study. *Endocr Relat Cancer*. 2010;17(2):445-453.
12. Henning JEK, Deutschbein T, Altieri B, et al. Gemcitabine-Based Chemotherapy in Adrenocortical Carcinoma: A Multicenter Study of Efficacy and Predictive Factors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(11):4323-4332.
13. Ardolino L, Hansen A, Ackland S, Joshua A. Advanced Adrenocortical Carcinoma (ACC): a Review with Focus on Second-Line Therapies. *Horm Cancer*. 2020.
14. ZGonzalez RJ, Tamm EP, Ng C, et al. Response to mitotane predicts outcome in patients with recurrent adrenal cortical carcinoma. *Surgery*. 2007;142(6):867-875; discussion 867-875. PMID: 18063070. DOI: 10.1016/j.surg.2007.09.006.
15. Terzolo M, Baudin AE, Ardito A, et al. Mitotane levels predict the outcome of patients with adrenocortical carcinoma treated adjuvantly following radical resection. *Eur J Endocrinol*. 2013;169(3):263-270. PMID: 23704714. DOI: 10.1530/EJE-13-0242
16. van Slooten H, Moolenaar AJ, van Seters AP, Smeenk D. The treatment of adrenocortical carcinoma with o,p'-DDD: prognostic implications of serum level monitoring. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1984;20(1):47-53.
17. Fassnacht M, Dekkers OM, Else T, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the management of adrenocortical carcinoma in adults, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol*. 2018;179(4):G1-G46.
18. Postlewait LM, Ethun CG, Tran TB, et al. Outcomes of Adjuvant Mitotane after Resection of Adrenocortical Carcinoma: A 13-Institution Study by the US Adrenocortical Carcinoma Group. *J Am Coll Surg*. 2016;222(4):480-490.
19. Terzolo M, Baudin AE, Ardito A, et al. Mitotane levels predict the outcome of patients with adrenocortical carcinoma treated adjuvantly following radical resection. *Eur J Endocrinol*. 2013;169(3):263-270.
20. Kerkhofs TM, Baudin E, Terzolo M, et al. Comparison of two mitotane starting dose regimens in patients with advanced adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(12):4759-4767.
21. Berruti A, Terzolo M, Pia A, Angeli A, Dogliotti L. Mitotane associated with etoposide, doxorubicin, and cisplatin in the treatment of advanced adrenocortical carcinoma. *Italian Group for the Study of Adrenal Cancer*. *Cancer*. 1998;83(10):2194-2200.
22. Matthew T. Campbell, Emily Lemke, Khaled M. Elsayes et al. A retrospective analysis of carboplatin plus etoposide in patients with adrenal cortical carcinoma. *Journal of Clinical Oncology* 2018 36:15_suppl, e16591-e16591. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.e16591
23. Urup, T., Pawlak, W. Z., Petersen, P. M. et al. Treatment with docetaxel and cisplatin in advanced adrenocortical carcinoma, a phase II study. *British journal of cancer*, 108(10), 1994-1997. <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.229>
24. Lagana M, Grisanti S, Cosentini D, et al. Efficacy of the EDP-M Scheme Plus Adjunctive Surgery in the Management of Patients with Advanced Adrenocortical Carcinoma: The Brescia Experience. *Cancers (Basel)*. 2020;12(4).

25. Creemers SG, van Koetsveld PM, van den Dungen ES, et al. Inhibition of Human Adrenocortical Cancer Cell Growth by Temozolomide in Vitro and the Role of the MGMT Gene. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(12):4574-4584.
26. Cosentini D, Badalamenti G, Grisanti S, et al. Activity and safety of temozolomide in advanced adrenocortical carcinoma patients. *Eur J Endocrinol.* 2019;181(6):681-689.
27. Cosentini D., Turla A., Carminati O. et al. Case Report: Exceptional Response to Second Line Temozolomide Therapy in a Patient With Metastatic Adrenocortical Carcinoma. *Frontiers in Endocrinology* 2021; 12: 407 10.3389/fendo.2021.674039
28. Ferrero A., Sperone P, Ardito A. et al. Metronomic chemotherapy may be active in heavily pre-treated patients with metastatic adreno-cortical carcinoma. *J Endocrinol Invest.* 2013 Mar;36(3):148-52. doi: 10.3275/8334. Epub 2012 Apr 5. PMID: 22522572.
29. de Reynius A, Assiu G, Rickman DS, et al. Gene expression profiling reveals a new classification of adrenocortical tumors and identifies molecular predictors of malignancy and survival. *J Clin Oncol.* 2009;27(7):1108-1115.
30. de Fraipont F, El Atifi M, Cherradi N, et al. Gene expression profiling of human adrenocortical tumors using complementary deoxyribonucleic Acid microarrays identifies several candidate genes as markers of malignancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(3):1819-1829.
31. Fassnacht M, Berruti A, Baudin E, et al. Linsitinib (OSI-906) versus placebo for patients with locally advanced or metastatic adrenocortical carcinoma: a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015;16(4):426-435.
32. Berruti A, Sperone P, Ferrero A, et al. Phase II study of weekly paclitaxel and sorafenib as second/third-line therapy in patients with adrenocortical carcinoma. *Eur J Endocrinol.* 2012;166(3):451-458.
33. O'Sullivan C, Edgerly M, Velarde M, et al. The VEGF inhibitor axitinib has limited effectiveness as a therapy for adrenocortical cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(4):1291-1297.
34. Quinkler M, Hahner S, Wortmann S, et al. Treatment of advanced adrenocortical carcinoma with erlotinib plus gemcitabine. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(6):2057-2062.
35. Kroiss M, Quinkler M, Johanssen S, et al. Sunitinib in refractory adrenocortical carcinoma: a phase II, single-arm, open-label trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(10):3495-3503.
36. van Erp NP, Guchelaar HJ, Ploeger BA, Romijn JA, Hartigh J, Gelderblom H. Mitotane has a strong and a durable inducing effect on CYP3A4 activity. *Eur J Endocrinol.* 2011;164(4):621-626.
37. Kroiss M, Megerle F, Kurlbaum M, et al. Objective Response and Prolonged Disease Control of Advanced Adrenocortical Carcinoma with Cabozantinib. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(5).
38. Nguyen L, Holland J, Miles D, et al. Pharmacokinetic (PK) drug interaction studies of cabozantinib: Effect of CYP3A inducer rifampin and inhibitor ketoconazole on cabozantinib plasma PK and effect of cabozantinib on CYP2C8 probe substrate rosiglitazone plasma PK. *J Clin Pharmacol.* 2015;55(9):1012-1023.
39. Maqsood MH, Tameez Ud Din A, Khan AH. Neuroendocrine Tumor Therapy with Lutetium-177: A Literature Review. *Cureus.* 2019 Jan 30;11(1):e3986. doi: 10.7759/cureus.3986. PMID: 30972265; PMCID: PMC6443107.
40. Roslyakova A, Selivanova L, Tarasova A et al. Somatostatin receptors 2A and 5 expression in adrenocortical cancer. *Endocrine Abstracts* (2020) 70 AEP41 | DOI: 10.1530/endoabs.70.AEP41
41. Kolomeytseva A.A., Delektorskaya V.V., Orel N.F. et al. Somatostatin receptors as potential therapeutic targets in the treatment of advanced adrenocortical cancer. A case report. *Siberian journal of oncology* 2018;17(2):111-117. (In Russ.) <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2018-17-2-111-117>
42. Mariniello B, Finco I, Sartorato P et al. Somatostatin receptor expression in adrenocortical tumors and effect of a new somatostatin analog SOM230 on hormone secretion in vitro and in ex vivo adrenal cells. *J Endocrinol Invest.* 2011 Jun;34(6):e131-8. doi: 10.1007/BF03346721. Epub 2010 Oct 27. PMID: 21042045.
43. Wang X, Zhou N, Xiao Y et al. Metastatic Adrenal Cortical Carcinoma Responding to Octreotide: A Case Report. *Oncologist.* 2019 Aug;24(8):e793-e797. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0855. Epub 2019 May 9. PMID: 31073023; PMCID: PMC6693704.
44. Grisanti, S., Filice, A., Basile, V. et al. Treatment With ⁹⁰Y/¹⁷⁷Lu-DOTATOC in Patients With Metastatic Adrenocortical Carcinoma Expressing Somatostatin Receptors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 Mar 1;105(3):dgz091. doi: 10.1210/clinem/dgz091. PMID: 31633759.
45. Lippert J, Appenzeller S, Liang R, et al. Targeted Molecular Analysis in Adrenocortical Carcinomas: A Strategy Toward Improved Personalized Prognostication. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(12):4511-4523.
46. Raymond VM, Everett JN, Furtado LV, et al. Adrenocortical carcinoma is a lynch syndrome-associated cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31(24):3012-3018.
47. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med.* 2015;372(26):2509-2520.

48. Morse MA, Overman MJ, Hartman L, et al. Safety of Nivolumab plus Low-Dose Ipilimumab in Previously Treated Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer. *Oncologist*. 2019;24(11):1453-1461.
49. Le Tourneau C, Hoimes C, Zarwan C, et al. Avelumab in patients with previously treated metastatic adrenocortical carcinoma: phase 1b results from the JAVELIN solid tumor trial. *J Immunother Cancer*. 2018;6(1):111.
50. Benedito AC, Bhavana K, Rubens BC et al. Nivolumab in Metastatic Adrenocortical Carcinoma: Results of a Phase 2 Trial, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 104, Issue 12, December 2019, Pages 6193–6200, <https://doi.org/10.1210/jc.2019-00600>
51. Klein O, Senko C, Carlino MS et al. Combination immunotherapy with ipilimumab and nivolumab in patients with advanced adrenocortical carcinoma: a subgroup analysis of CA209-538. *OncoImmunology* 2021; 10(1).
52. Raj N, Zheng Y, Kelly V, et al. PD-1 Blockade in Advanced Adrenocortical Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2020;38(1):71-80.
53. Stah MH, Goldner WS, Benson AI B et al. NCCN Guidelines in Oncology Neuroendocrine and Adrenal Tumors Version 3.2021.
54. Chung-Han Lee, Amishi Yogesh Shah, James J Hsieh et al. Phase II trial of lenvatinib (LEN) plus pembrolizumab (PEMBRO) for disease progression after PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitor (ICI) in metastatic clear cell renal cell carcinoma (mccRCC). *Journal of Clinical Oncology* 2020 38:15_suppl, 5008-5008. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.5008
55. Makker V, Taylor MH, Aghajanian C et al. Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Patients With Advanced Endometrial Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2020 38:26, 2981-2992
56. Arance Fernandez AM, O'Day SJ, de la Cruz Merino L, et al: Lenvatinib plus pembrolizumab for advanced melanoma that progressed on a PD-1 or PD-L1 inhibitor: Initial results of LEAP-004. ESMO Virtual Congress 2020: Abstract LBA44.
57. Combined lenvatinib and pembrolizumab as salvage therapy in advanced adrenal cortical carcinoma. doi: 10.1136/jitc-2020-001009.

DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3-45-52

Цитирование: Бредер В. В., Абдурахманов Д. Т., Петкау В. В., Балахнин П. В., Волконский М. В. и соавт. Неоперабельный гепатоцеллюлярный рак — перспективы лекарственной терапии левватинибом. Злокачественные опухоли. 2021 ; 11 (3) : 45–52

НЕОПЕРАБЕЛЬНЫЙ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНЫЙ РАК — ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ ЛЕНВАТИНИБОМ

В. В. Бредер^{1,2}, Д. Т. Абдурахманов³, В. В. Петкау⁴, П. В. Балахнин⁵, М. В. Волконский⁶, К. С. Гречухина⁷,
М. А. Зафиров⁸, И. А. Микеров⁸, И. А. Покатаев⁹, А. И. Хасанова¹⁰

¹ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» МЗ РФ, Москва, Россия

² АНО «Междисциплинарное общество специалистов по опухолям печени», Москва, Россия

³ Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

⁴ ФГБОУ ВО «Уральский Государственный Медицинский Университет» МЗ РФ, Екатеринбург, Россия

⁵ ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург, Россия

⁶ Московская Городская Онкологическая Больница №62, Москва, Россия

⁷ Московский клинический научный центр им. А. С. Логинова, Москва, Россия

⁸ ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», Екатеринбург, Россия

⁹ ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1 Департамента Здравоохранения Москвы», Москва, Россия

¹⁰ ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия

Резюме: В подходах к назначению лекарственной терапии гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) есть ряд еще нерешенных вопросов. Их решению способствует накопление результатов исследований в реальной клинической практике. Методом медикаментозной терапии ГЦР с хорошим профилем эффективности и безопасности признана терапия левватинибом. В субанализах исследования REFLECT показано, что отсутствие стратификации по исходному уровню альфа-фетопротейна и оценке исходной функции печени, а также дефицит опций последующей после назначения левватиниба медикаментозной терапии оказывают влияние на результаты. Учет этих факторов даст возможность проверить гипотезу превосходства терапии левватинибом в сравнении с сорафенибом и другими препаратами. В исследованиях реальной клинической практики продемонстрированы положительные результаты применения левватиниба у пациентов с нарушением функции печени класса В по шкале Чайлд-Пью, даны рекомендации по последовательности системной терапии после левватиниба, применению левватиниба у пациентов стадии BCLC B, а также рассмотрены возможности монотерапии левватинибом и перспективы его применения у пациентов с нГЦК. Необходимы дальнейшие исследования левватиниба при ГЦР в реальной клинической практике на российской популяции.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярный рак, ГЦР, гепатоцеллюлярная карцинома, ГЦК, левватиниб, реальная клиническая практика

Введение

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) представляет собой чрезвычайно важную проблему. ГЦР является наиболее распространенным типом первичного рака печени и четвертой по частоте причиной смертности от рака во всем мире. Прогноз течения болезни и варианты лечения для пациентов с ГЦР зависят от опухолевой нагрузки, степени дисфункции печени и общего состояния пациента [1-3].

Левватиниб зарекомендовал себя в качестве современного метода медикаментозной терапии ГЦР с хорошим профилем эффективности и безопасности на основании результатов международного многоцентрового рандомизированного открытого исследования III фазы для оценки не меньшей результативности ("non-inferiority") при сравнении эффективности и безопасности леввати-

ниба с сорафенибом в качестве системной терапии первой линии у пациентов с неоперабельной гепатоцеллюлярной карциномой (нГЦК) REFLECT [10,11]. Это дало основание Управлению по контролю за лекарственными средствами и продуктами питания (англ. Food and Drug Administration, FDA) США в августе 2018 года одобрить левватиниб в качестве препарата первой линии для лечения нГЦР [3].

Существует достаточно серьезная дистанция между клиническими исследованиями и реальной клинической практикой. Когда практикующие специалисты получают в руки новый инструмент, особенно в тех терапевтических направлениях, где существуют пробелы в научном знании, возникает множество дополнительных вопросов. В клинических исследованиях весьма жестко регулируются критерии включения и невключения, конечные точки, характеристики групп сравнения пациентов, набор применяемых тестов

Обзоры и аналитика

и инструментальных исследований. Это может затруднять перенос их результатов на широкую популяцию пациентов. Существующий пробел помогают закрыть клинические исследования в условиях реальной клинической практики (англ. *real world data*). Дополняя результаты регистрационных исследований III фазы, данные реальной клинической практики помогают формировать доказательную базу, необходимую в т. ч. для вхождения в клинические рекомендации и перечни лекарственных средств [4–9].

Есть нерешенные вопросы и в контексте ведения пациентов с нГЦК на леватиниб. Это прежде всего применение леватиниба с декомпенсацией функции печени до класса В по шкале Чайлд-Пью, последовательность системной терапии после леватиниба, применение леватиниба у пациентов с промежуточной стадией BCLC В, а также возможности монотерапии леватинибом в современных условиях и перспективы применения данного препарата у пациентов с нГЦК.

REFLECT: возможно больше, чем non-inferiority

В международном многоцентровом рандомизированном открытом исследовании III фазы для оценки не меньшей результативности ("non-inferiority") в отношении первичной конечной точки при сравнении леватиниба с сорафенибом в качестве системной терапии первой линии у пациентов с нГЦК REFLECT леватиниб показал не меньшую эффективность по общей выживаемости (ОВ), чем сорафениб: недостоверное отличие в медиане ОВ составило 1,3 месяца в пользу леватиниба. Преимущество леватиниба в медиане выживаемости без прогрессирования (ВБП) — 3,7 месяца ($p < 0.0001$); в 24% случаев регистрировался объективный ответ на лечение леватинибом [10,11]. Поскольку REFLECT было регистрационным исследованием, решение группы экспертов в пользу дизайна "non-inferiority", по-видимому, было продиктовано осторожностью. В ходе исследования такие показатели эффективности, как выживаемость без прогрессирования и частота объективного ответа (ЧОО), показали более чем двукратное преимущество над сорафенибом. Поэтому есть основания утверждать, что в последующих клинических исследованиях возможно применить "superiority"-дизайн, когда для подтверждения предлагается гипотеза более высокой эффективности исследуемого препарата, нежели препарата сравнения.

Возможно, отсутствие стратификации по исходному уровню альфа-фетопротеина (АФП) привело к дисбалансу в исследуемых группах, а именно к большему количеству пациентов с исходным уровнем АФП более 200 нг/мл в группе леватиниба.

Для проверки данной гипотезы исследователи приняли однофакторный анализ влияния переменных на ОВ в исследовании REFLECT [12]. Эта работа подтвердила, что значимо большая доля пациентов с высоким уровнем АФП (> 200 нг/мл) в группе леватиниба (ОР 0,82 (95%ДИ 0,63–0,98) оказала наибольшее влияние на результаты.

Также пациенты в рамках REFLECT не были стратифицированы по исходной функции печени, которую можно оценить по Шкале Альбумин-Билирубин (англ. шкала ALBI) [13]. В группе пациентов, получающих леватиниб, было меньше больных с ALBI 1-й степени (ALBI 1) и больше с ALBI 2-й степени (ALBI 2), чем в группе пациентов на сорафенибе: 66,5% и 71,4% и 33,1% и 28,2%, соответственно. Несмотря на это, лечение леватинибом в целом обеспечило преимущества в выживаемости во всех группах. ОВ среди пациентов с ALBI 1 была стабильно выше, чем среди пациентов с ALBI 2 как в группе леватиниба, так и в группе сорафениба (леватиниб: 17,4 и 8,6 месяцев; сорафениб: 14,6 и 7,7 месяцев, соответственно). Схожие закономерности продемонстрированы при оценке по шкале Чайлд-Пью, а также при оценке показателей ВБП и объективного ответа. Таким образом, изначально лучшая функция печени может быть прогностическим фактором для лучшей выживаемости у пациентов с нГЦР [14].

В другом post-hoc анализе результатов исследования REFLECT было показано, что дефицит опций лечения также оказал влияние на ОВ [15]. ОВ в группе пациентов, получавших последующие линии медикаментозной терапии после лечения леватинибом или сорафенибом (таких пациентов в обеих группах было около трети, хотя в группе леватиниба их было меньше) составила 20,8 мес. и 17,0 мес., соответственно (ОР 0,87; 95%ДИ 0,67–1,14) [15].

Все это диктует необходимость дополнительных исследований возможностей леватиниба в первой линии терапии по сравнению с сорафенибом с "superiority"-дизайном.

Функция печени — как удержать баланс при терапии

Функция печени — независимый фактор прогноза выживаемости пациентов с ГЦР. Данные РКИ о применении различных видов терапии при нарушении функции печени ограничены. В частности, существует неудовлетворенная потребность в данных об эффективности противоопухолевого лечения у пациентов с показателями функции печени В по шкале Чайлд-Пью (Чайлд-Пью В).

В post hoc анализе исследования REFLECT в отсутствие данных об инициации терапии леватинибом у пациентов с Чайлд-Пью В оценили пациентов с нерезектабельной гепатоцеллюлярной карциномой, у которых показатели функции печени по шкале Чайлд-Пью снизились до класса В во время исследования, в течение 8 недель терапии по сравнению с пациентами, у которых в показателях по шкале Чайлд-Пью динамики не отмечалось [16]. Больные в группе леватиниба вне зависимости от функции печени имели схожую медиану снижения опухолевой массы (~16%). У пациентов со снижением показателей функции печени по Чайлд-Пью до класса В во время первых недель терапии были достигнуты значимые результаты (медиана ОВ 6,8 месяцев, ВБП 3,7 месяцев, ЧОО 28,3%, медиана продолжительности терапии 3,2 месяца) [16]. В аналогичной

группе пациентов, получавших сорафениб, они были существенно ниже по сравнению с ленватинибом: ОВ 4,5 месяцев, ВБП 0,5 месяцев, ЧОО 8,5%, медиана продолжительности терапии 1,9 месяца [16].

В контексте исследований в реальной клинической практике большой научный и практический интерес представляют данные ретроспективного исследования, включившего пациентов с нГЦК, не подходящих под критерии отбора в исследование REFLECT [17]. Среди 64 таких пациентов у 28 в анамнезе значилось лечение ингибиторами тирозинкиназы, 27 имели класс В по шкале Чайлд-Пью, 14 — ГЦК с поражением $\geq 50\%$ печени, 6 — сниженное количество тромбоцитов, 7 — инвазию в желчные протоки и 5 — инвазию в главную воротную вену.

Назначение ленватиниба вне критериев исследования REFLECT не привело к значимому увеличению частоты отмены терапии и редукции дозы. Эффективность и безопасность ленватиниба для пациентов как с Чайлд-Пью В, с массивным ($\geq 50\%$) поражением печени, так и с Чайлд-Пью А или с ГЦК $< 50\%$ печени значимо не различались. Однако, пациенты с терапией ингибиторами тирозинкиназы в анамнезе имели тенденцию к более длительной ВБП, в то время как пациенты с инвазией в главную воротную вену имели тенденцию к более короткому ВБП. Таким образом, ленватиниб был эффективен и у тех пациентов, которые не соответствовали критериям включения в исследование REFLECT. Однако результаты лечения могут варьировать в зависимости от ряда факторов, таких как применение ингибиторов тирозинкиназы в анамнезе и инвазия опухоли [17].

Продолжение терапии ленватинибом может быть оправдано и при ухудшении функции печени в процессе лечения. Основной целью любой терапии должна быть сохранность функции печени и в современных условиях представляется интересным применение корректирующего лечения печеночной недостаточности. В частности, интересны исследования по эффективности заместительной трансфузии альбумина у пациентов с декомпенсированным циррозом печени [18]. Также весомым фактором в улучшении прогноза и снижении риска декомпенсации у пациентов с циррозом печени является этиотропная терапия вирусных гепатитов В и С [19].

Последовательность системной терапии после ленватиниба

Все препараты, которые были исследованы для применения во второй и последующих линиях терапии, к настоящему моменту назначались после сорафениба при прогрессировании и/или непереносимой токсичности. Анализируя последующее лечение, участвовавших в исследовании REFLECT пациентов, Alsina с соавт. продемонстрировали, что медиана ОВ для получавших последующие линии медикаментозной терапии после ленватиниба или сорафениба, составила 20,8 месяцев и 17,0 месяцев, соответственно [15]. По данным post hoc анализа исследования

REFLECT медиана ОВ пациентов, ответивших на ленватиниб в 1-й линии и получавших последующую терапию сорафенибом, составила 26,2 месяца. Таким образом, назначение любого последующего лечения 2-й линии после ленватиниба или сорафениба увеличивало мОВ.

В Японии выполнили ретроспективный анализ реальной клинической практики последовательностей терапии после ленватиниба при нГЦК в 7 онкологических центрах [20]. Критериями включения были распространенный ГЦР и терапия ленватинибом в 1-й линии. Всего проанализировано 178 пациентов. После неудачи 1-й линии на симптоматическую терапию были переведены 53% ($n=80$) пациентов, продолжили прием ленватиниба 14,6% ($n=26$) пациентов, вторую линию получили 41,7% ($n=63$) больных, в т. ч. сорафениб — 84,2% ($n=53$), регорафениб — 7,9% ($n=5$), рамуцирумаб — 4,8% ($n=3$) и кабозантиниб — 3,2% ($n=2$) пациента, соответственно. Сорафениб оказался неэффективен в качестве терапии 2-й линии после применения ленватиниба. Авторы пришли к выводу, что в качестве терапии 2-й линии может рассматриваться регорафениб, поэтому необходимо более детально рассмотреть последовательную терапию ленватиниб → регорафениб для пациентов с распространенным ГЦР.

На основе математической модели по данным двух рандомизированных исследований [21–22] было подсчитано, что ВБП была статистически значимо дольше при применении ленватиниба или комбинации атезолизумаб+бевацизумаб по сравнению с сорафенибом (7,4 против 3,7 месяцев и 6,8 против 4,3 месяцев, соответственно). В Марковской модели, построенной с учетом значимых прогностических факторов (класс по Чайлд-Пью, наличие вирусного гепатита, степень печеночной дисфункции и др.) наибольший выигрыш в продолжительности жизни продемонстрировала последовательность в виде ленватиниб в 1-й и ниволумаб во 2-й линии (мОВ 27 месяцев, ВБП 5 месяцев, частота нежелательных явлений 3–5 степени 48%). Последовательности атезолизумаб+бевацизумаб → ниволумаб продемонстрировали мОВ в 24 месяца, ВБП — 6 месяцев и частоту токсичности ≥ 3 степени в 40%, что было наилучшим профилем токсичности среди других вариаций терапии. На втором месте по эффективности заняла схема ленватиниб → пембролизумаб. Последовательности мультикиназных ингибиторов (МКИ → МКИ) показали наихудшие показатели эффективности и токсичности [23].

Таким образом, мы все больше нуждаемся в оптимальных опциях и последовательностях терапии второй и последующих линий лечения нГЦР, поскольку до 50% пациентов при прогрессировании на 1 линии лечения могут получать терапию по своему соматическому статусу.

Ленватиниб в лечении пациентов стадии BCLC В

Барселонская система стадирования рака печени (англ. Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC) является широко используемым инструментом, неоднократно протестированным

Обзоры и аналитика

в различных клинических ситуациях [24]. BCLC показала свою высокую прогностическую ценность и в России [25]. BCLC дает возможность рестадирировать пациентов как в сторону ухудшения прогноза при прогрессировании ГЦР (или цирроза), так и в сторону его улучшения в связи с эффективностью проводимой терапии. BCLC является развивающейся системой, позволяющей по мере необходимости внедрять в нее новые методы лечения при получении доказательств их эффективности.

Наибольший интерес представляет группа ГЦР промежуточной, или BCLC В стадии — все случаи больших и/или мультифокальных бессимптомных опухолей (ECOG 0) без сосудистой инвазии и внепеченочного распространения на фоне сохраненной функции печени — Чайлд-Пью А5- В7 без асцита и энцефалопатии в отсутствии цирроза или при минимальном циррозе. Когорта больных стадии BCLC В очень разнородна и в дальнейшем, возможно, потребуется ее дополнительная стратификация на подгруппы.

Согласно последним клиническим рекомендациям пациентам с BCLC В с поражением печени более 75% объема, при размере опухоли >10 см, наличии артерио-венозной печеночной фистулы и/или желчной гипертензии с сегментарным расширением желчных протоков, целесообразно начинать лечение с лекарственной терапии: [26-27]. Для того, чтобы оценить, насколько обосновано начинать лечение с лекарственной терапии пациентам с множественными узлами, недоступными для эффективной суперселективной эмболизации и одиночными нерезектабельными образованиями диаметром более 8 см, необходимы дальнейшие исследования [28].

Преимущества монотерапии левватинибом

Возможности лекарственной терапии ГЦР быстро расширяются. Оценка уровня доказательности применимых опций лекарственной терапии ГЦР показывает, что первым препаратом после сорафениба, доказавшим свою эффективность в 1-й линии терапии ГЦР является левватиниб: исследования комбинаций ряда других терапевтических агентов с сорафенибом, либо сравнительные исследования с сорафенибом не продемонстрировали их преимуществ перед монотерапией сорафенибом. Набор пациентов в еще несколько исследований в настоящее время продолжается [29].

Стоит отметить результаты исследования IMBrave150, в котором комбинация иммунотерапии и антиангиогенного препарата, атезолизумаба с бевацизумабом, показала лучшие показатели по медиане ОВ в сравнении с сорафенибом — 19,2 месяца и 13,4 месяца, соответственно [22,30]. При непрямом сравнении результатов исследований REFLECT и IMBrave150 обращает внимание преимущество монотерапии левватинибом в непосредственной эффективности: при независимой оценке КИ REFLECT по mRECIST частота объективных ответов на левватиниб составила

40,6%, в то время как на комбинации атезолизумаба с бевацизумабом — 35%. Тем не менее, различия в критериях включения и исключения исследований REFLECT и IMBrave150 диктуют необходимость оценки режимов в прямом сравнительном исследовании.

Эффективность монотерапии левватинибом у пациентов с нГЦК была исследована в условиях реальной клинической практики в США. Ретроспективное исследование проводилось на основе проверки медицинских карт пациентов, которые начали монотерапию левватинибом в качестве лечения 1-й линии терапии при нГЦР в рутинной практике в период с 16 августа 2018 года по 30 сентября 2019 года. Семьдесят пять врачей из клиник при медицинских высших учебных заведениях (17,3%), онкологических центров (41,3%) и частных больниц (37,3%) включили 233 пациента старше 18 лет с подтвержденным диагнозом нГЦР, которые имели общее состояние по критериям Восточной объединенной онкологической группы (ОС по ECOG) 0 или 1, живые или умершие на момент извлечения данных из медицинских записей, с проведенной монотерапией левватинибом в качестве препарата 1-й линии. Критериями исключения были подтвержденное наличие других злокачественных новообразований до постановки диагноза ГЦК, признаков которых у пациента не было в течение <3 лет на момент начала лечения левватинибом, а также трансплантация печени в анамнезе.

В рамках исследования анализировался наилучший клинический ответ на левватиниб (т. е. полный ответ (ПО), частичный ответ (ЧО), стабильное заболевание (СЗ) или прогрессирование заболевания (ПЗ)) и указанные врачом критерии, используемые для оценки наилучшего клинического ответа (например, критерии оценки ответа при солидных опухолях [RECIST] 1.1, mRECIST) или оценка врача (если в амбулаторных картах не были указаны конкретные критерии). ВБП определялась как время от начала лечения левватинибом до клинического прогрессирования или смерти во время лечения левватинибом, ОВ — как время от начала приема левватиниба до смерти.

При оценке по критериям RECIST 1.1 (n=125) наилучший ответ составил: ПО — 16%, ЧО — 54%, СЗ — 26% и ПЗ — 5%. На основании mRECIST (n=11) наилучший ответ составил: ПО — 73%; ЧО — 0%; СЗ — 18% и ПЗ — 9%. За медианный период последующего наблюдения в 9 месяцев с момента постановки диагноза ГЦР медиана ВБП и ОВ не была достигнута ни в общей когорте, ни в подгруппах классов А и В по шкале Чайлд-Пью. В общей когорте ВБП составила 85% и 65%, ОВ — 92% и 73% через 6 и 12 месяцев соответственно [3]. Результаты данного исследования реальной клинической практики подтвердили клиническую эффективность монотерапии левватинибом в первой линии у пациентов с нГЦК.

Пациенты с тромбозом главного ствола воротной вены не включались в исследование REFLECT, и, для консервативных клиницистов-онкологов, это было значимым ограничением для использования левватиниба в повседневной

практике. Исследование реальной клинической практики по эффективности ленватиниба у пациентов за пределами критериев исключения показало, что мВБП у больных с Vp4 составила 5,6 мес, а у пациентов без Vp4—9,9 мес. При этом частота редукции дозы и отмены препарата были сопоставимы в обеих группах [17]. Для сравнения, в субанализе исследования IMBrave 150 мВБП у пациентов с Vp4 составила 5,4 месяца [30].

Заключение

Сегодня можно предложить «профиль» пациента, которому назначение монотерапии ленватинибом в 1-й линии терапии будет оптимальным выбором: стадия ВCLC В, варикозное расширение вен пищевода или высокий риск кровотечения (необходимо провести ФЭГДС), вирусная и невирусная этиология ГЦР, аутоиммунные заболевания, отказ пациента от инъекционной терапии, период до/после трансплантации, период вакцинации. Продолжение терапии ленватинибом оправдано, даже у тех пациентов, у которых после назначения терапии отмечается ухудшение функции печени при условии профилактики и активной сопроводительной терапии осложнений цирроза печени.

Пока только в математической модели последовательность ленватиниб → ниволумаб продемонстриро-

вала наибольший выигрыш в продолжительности жизни, а последовательность атезолизумаб+бевацизумаб → ниволумаб — наилучший профиль токсичности, в то время как МКИ → МКИ показали наихудшие результаты по эффективности и токсичности. Сохраняется потребность в опциях терапии 2-й и последующих линий после назначения ленватиниба в 1-й линии лечения нГЦК.

Данные по эффективности применения ленватиниба в реальной клинической практике, в том числе и за рамками включения/исключения REFLECT позволяют восполнить дефицит информации по оптимальному использованию препарата, обладающего несомненной эффективностью при ГЦР. Необходимо накапливать и анализировать опыт применения ленватиниба в условиях реальной клинической практики в российской популяции.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Данная публикация подготовлена при финансовой поддержке компании «Эйсай». Авторы несут полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Валерий В. Бредер, д. м. н., ведущий научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» МЗ РФ, президент АНО «Междисциплинарное Общество Специалистов по Опухолям Печени», Москва, Россия

Джамал Т. Абдурахманов, д. м. н., профессор кафедры терапии и профболезней и кафедры патологии человека Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва, Россия

Владислав В. Петкау, к. м. н., доцент кафедры онкологии, Уральский Государственный Медицинский Университет, Екатеринбург, Россия

Павел В. Балахнин, к. м. н., заведующий отделением рентгенохирургических методов лечения ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Москва, Россия

Михаил В. Волконский, заведующий дневным стационаром № 1, Московская Городская Онкологическая Больница №62, Москва, Россия

Катерина С. Гречухина, врач-онколог дневного стационара по онкологическому профилю, Московский клинический научный центр им. А. С. Логинова, Москва, Россия

Марина А. Зафиров, руководитель химиотерапевтической службы, Свердловский областной онкологический диспансер, Екатеринбург, Россия

Илья А. Микеров, врач-онколог, Свердловский областной онкологический диспансер, Екатеринбург, Россия

Илья А. Покатаев, д. м. н., руководитель службы химиотерапевтического лечения ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1», Москва, Россия

Альфия И. Хасанова, к. м. н., руководитель онкологического подразделения научно-клинического центра прецизионной и регенеративной медицины КФУ, Казань, Россия

DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3-45-52

For citation: Breder V. V., Abdurakhmanov D. T., Petkau V. V., Balakhnin P. V., Volkonsky M. V. et al. Unresectable hepatocellular carcinoma: prospects for drug therapy with lenvatinib. *Malignant Tumors*. 2021 ; 11 (3) : 45–52 (In Russ.)

UNRESECTABLE HEPATOCELLULAR CARCINOMA: PROSPECTS FOR DRUG THERAPY WITH LENVATINIB

V. V. Breder^{1,2}, D. T. Abdurakhmanov³, V. V. Petkau⁴, P. V. Balakhnin⁵, M. V. Volkonsky⁶, K. S. Grechukhina⁷, M. A. Zafirova⁸, I. A. Mikerov⁹, I. A. Pokataev⁹, A. I. Khasanova¹⁰¹ N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia² Interdisciplinary Society of Liver Tumor Specialists, Moscow, Russia³ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia⁴ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia⁵ Saint Petersburg Clinical Research and Practice Centre for Specialized Care (Oncological), Saint Petersburg, Russia⁶ Moscow Municipal Oncological Hospital No. 62, Moscow, Russia⁷ Moscow Clinical Research Center named after A. S. Loginov, Moscow, Russia⁸ Sverdlovsk Regional Oncological Center, Ekaterinburg, Russia⁹ Municipal Clinical Oncological Hospital No. 1, Moscow, Russia¹⁰ Kazan (Privolzhsky) Federal University, Kazan, Russia

Abstract: There is a number of unresolved issues regarding the systemic therapy administration for hepatocellular carcinoma (HCC). Their solution is facilitated by accumulating real-world study results. Lenvatinib therapy is a recognized drug with a good efficacy and safety profile for the treatment of HCC. Subanalyses of the REFLECT study showed that the absence of stratification by baseline AFP and baseline liver function, as well as the lack of options for subsequent drug therapy after lenvatinib, also affects the outcomes. Once these factors are taken into account, the hypothesis of superiority of lenvatinib to sorafenib and other drugs can be tested. Real-world clinical studies have demonstrated positive results of lenvatinib therapy in patients with Child-Pugh class B liver function, provided recommendations on the sequence of systemic therapy after lenvatinib and on the use of lenvatinib in patients with BCLC stage B, along with considering the possibility of lenvatinib monotherapy and the prospects for its use in patients with nHCC. Further real-world studies of lenvatinib for HCC in the Russian population are required.

Keywords: hepatocellular carcinoma, HCC, lenvatinib, real-world clinical practice

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Financing

The article was published with the financial support of Eisai Co., Ltd. The authors bear full responsibility for the content of the article and editorial decisions.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Valery V. Breder, MD, PhD, DSc, Leading Research Associate, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, President of the Interdisciplinary Society of Liver Tumor Specialists, Moscow, Russia

Dzhamal T. Abdurakhmanov, MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Therapy and Occupational Diseases and the Department of Human Pathology at the I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Vladislav V. Petkau, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Oncology, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

Pavel V. Balakhnin, MD, PhD, Head of the Department of Image-guided Surgery, Saint Petersburg Clinical Research and Practice Centre for Specialized Care (Oncological), Saint Petersburg, Russia

Mikhail V. Volkonsky, Head of Day Hospital No. 1, Moscow Municipal Oncological Hospital No. 62, Moscow, Russia

Katerina S. Grechukhina, Oncologist, Oncology Day Hospital, Moscow Clinical Research Center named after A. S. Loginov, Moscow, Russia

Marina A. Zafirova, Head of Chemotherapy Service, Sverdlovsk Regional Oncological Center, Ekaterinburg, Russia

Илья А. Микеров, oncologist, Sverdlovsk Regional Oncological Center, Ekaterinburg, Russia

Илья А. Покатаев, Head of Chemotherapy Service, Municipal Clinical Oncological Hospital No. 1, Moscow, Russia

Alfiya I. Khasanova, MD, PhD, Head of the Oncology Department, Scientific and Clinical Center for Precision and Regenerative Medicine, Kazan (Privolzhsky) Federal University, Kazan, Russia

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. American Cancer Society. Cancer facts & figures 2020. (2020). Электронный ресурс. Режим доступа: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2020/cancer-facts-and-figures-2020.pdf>.
2. Yang, Ju Dong, et al. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. *Nature reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2019; 16 (10): 589-604.
3. Singal A. G. et al. Real-world effectiveness of lenvatinib monotherapy among unresectable hepatocellular carcinoma patients in the USA. *Future Oncology*. 2021. 17 (21) <https://doi.org/10.2217/fon-2021-0242>.
4. Омельяновский В. В., Максимкина Е. А., Ивахненко О. И., Авксентьева М. В., Сура М. В., Хачатрян Г. Р. Совершенствование системы формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения: анализ изменений Постановления Правительства РФ №871. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2020;13 (2):113-123. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.032>.
5. Журавлева Н. И., Шубина Л. С., Сухоруких О. А. Обзор методик оценки достоверности научных доказательств и убедительности рекомендаций, применяемых при разработке клинических рекомендаций в Российской Федерации. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2019;12 (1):34-41. <https://doi.org/10.17749/2070-4909.2019.12.1.34-41>.
6. Блинов Д. В., Акарачкова Е. С., Орлова А. С., Крюков Е. В., Корабельников Д. И. Новая концепция разработки клинических рекомендаций в России. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2019;12 (2):125-144. <https://doi.org/10.17749/2070-4909.2019.12.2.125-144>.
7. Камилова Д. П., Овчинникова М. М., Абляева Э. Ш., Левиашвили М. М., Стулева Н. С., Бройтман Е. В., Ганихина М. А., Маясина Е. Н., Исакова Л. Ф., Боярский К. Ю., Овсянникова Е. Н., Барахоева З. Б., Никитин С. В., Бендусов И. А., Фетисова Ю. А., Юдина М. А., Тарарашкина Е. С., Хетагурова Д. Т., Блинов Д. В., Ползиков М. А. Эффективность применения биоаналогового фоллитропина альфа в реальной клинической практике: результаты наблюдательного исследования «ФОЛЛИТРОПИН». *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2021;15 (1):5-21. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.212>.
8. Бузуверова О. О., Федяева В. К., Сухоруких О. А. Методологические и практические аспекты применения метода RAND/UCLA для разработки клинических рекомендаций и критериев оценки качества медицинской помощи. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2019;12 (4):327-332. <https://doi.org/10.17749/2070-4909.2019.12.4.327-332>.
9. Омельяновский В. В., Федяева В. К., Мусина Н. З. Концепция многокритериального анализа принятия решений в текущей системе оценки технологий в здравоохранении России. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2018;11 (3):3-7. <https://doi.org/10.17749/2070-4909.2018.11.3-003-007>.
10. Finn R. S. et al. Final analysis of serum biomarkers in patients (pts) from the phase III study of lenvatinib (LEN) vs sorafenib (SOR) in unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC) [REFLECT] // *Annals of Oncology*. – 2018. – T. 29. – C. viii17-viii18.
11. Kudo M. Lenvatinib May Drastically Change the Treatment Landscape of Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer*. 2018 Mar;7 (1):1-19. doi: 10.1159/000487148. PMID: 29662829; PMCID: PMC5892376.
12. Briggs A. et al. Covariate-adjusted analysis of the Phase 3 REFLECT study of lenvatinib versus sorafenib in the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma // *British journal of cancer*. – 2020. – T. 122. – №. 12. – C. 1754-1759.
13. Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C, Satomura S, Teng M, Reeves HL, O'Beirne J, Fox R, Skowronska A, Palmer D, Yeo W, Mo F, Lai P, Iñarrairaegui M, Chan SL, Sangro B, Miksad R, Tada T, Kumada T, Toyoda H. Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach-the ALBI grade. *J Clin Oncol*. 2015 Feb 20;33 (6):550-8. doi: 10.1200/JCO.2014.57.9151. Epub 2014 Dec 15. PMID: 25512453; PMCID: PMC4322258.
14. Vogel A., Frenette C., Sung M., Daniele B., Baron A., Chan S. L., Blanc J. F., Tamai T., Ren M., Lim H. J., Palmer D. H., Takami Y., Kudo M. Baseline Liver Function and Subsequent Outcomes in the Phase 3 REFLECT Study of Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer*. 2021. doi: 10.1159/000516490.
15. Alsina et al. Subsequent anticancer medication: a post hoc analysis from REFLECT; *Liver Cancer* 2020; 9:93–104; DOI: 10.1159/000504624.

Обзоры и аналитика

16. Huynh J, Cho MT, Jae-Hoon Kim E, et al. Post hoc analysis in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC) who progressed to Child-Pugh B (CPB) liver function in the phase III REFLECT study of lenvatinib (LEN). *Journal of Clinical Oncology*. 39, no. 3_suppl (January 20, 2021) 298-298. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.3_suppl.298.
17. Sho T. et al. Lenvatinib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma who do not meet the REFLECT trial eligibility criteria // *Hepatology Research*. – 2020. – Т. 50. – №. 8. – С. 966-977.
18. Caraceni P, Riggio O, Angeli P, et al. Long-Term albumin administration in decompensated cirrhosis (answer): an open-label randomised trial. *Lancet* 2018;391:2417–29. HYPERLINK “[http://dx. doi. org/10.1016/S0140-6736 \(18\) 30840-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30840-7)” doi:10.1016/S0140-6736 (18) 30840-7.
19. Dang H, Yeo YH, Yasuda S, et al. Cure with Interferon Free DAA is Associated with Increased Survival in Patients with HCV related HCC from both East and West. *Hepatology* 2020;71:1910-22.
20. Koroki, K., Kanogawa, N., Maruta, S., Ogasawara, S., Iino, Y., Obu, M., Okubo, T., Itokawa, N., Maeda, T., Inoue, M. and Haga, Y., Posttreatment after lenvatinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer*. 2021; pp. 1-12. <https://doi.org/10.1159/000515552>.
21. Kudo M. et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial // *The Lancet*. – 2018. – Т. 391. – №. 10126. – С. 1163-1173.
22. Finn R. S. et al. IMbrave150 Investigators et al // Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Т. 382. – №. 20. – С. 1894-1905.
23. Cabibbo G., Celsa C., Enea M., Battaglia S., Rizzo G. E., Grimaudo S., Matranga D., Attanasio M., Bruzzi P., Craxi A., Cammà C. Optimizing sequential systemic therapies for advanced hepatocellular carcinoma: A decision analysis. *Cancers*. 2020; 12 (8): 21-32.
24. European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *Journal of hepatology* 69.1 (2018): 182-236.
25. Бредер В. В., Косырев В. Ю., Кудашкин Н. Е., Лактионов К. К. Гепатоцеллюлярный рак в Российской Федерации как социальная и медицинская проблема. *Медицинский совет*. 2016;10: 10-18.
26. Бредер В. В., Балахнин П. В., Виршке Э. Р., Косырев В. Ю., Ледин Е. В., Петкау В. В. Практические рекомендации по лекарственному лечению больных гепатоцеллюлярным раком. DOI: 10.18027 / 2224-5057-2020-10-3s2-25RUSS-CO, 2020.
27. Клинические рекомендации Рак печени (гепатоцеллюлярный) 2020. МЗ РФ. Интернет ресурс: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/709> Дата обращения: 16.05.2020.
28. Kudo M. et. al., Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma Beyond Up-To-Seven Criteria and Child–Pugh A Liver Function: A Proof-Of-Concept Study *Cancers* 2019, 11, 1084.
29. Llovet J. M. et al. Molecular therapies and precision medicine for hepatocellular carcinoma // *Nature reviews Clinical oncology*. – 2018. – Т. 15. – №. 10. – С. 599-616.
30. Breder V. V. et al. IMbrave150: Exploratory efficacy and safety results of hepatocellular carcinoma (HCC) patients (pts) with main trunk and/or contralateral portal vein invasion (Vp4) treated with atezolizumab (atezo) + bevacizumab (bev) versus sorafenib (sor) in a global Ph III study. *Journal of Clinical Oncology* 2021 39:15_suppl, 4073-4073.