

МАТЕРИАЛЫ

II НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ
ОНЛАЙН КОНФЕРЕНЦИЯ

«ПАРАДИГМЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ»

21-22 | 2020
мая | @online

РОССИЯ, ОБНИНСК

УДК 616-006.04-085.277.3(063)

Парадигмы лекарственной терапии у онкологических больных: материалы II научно-практической конференции. Обнинск: МРНЦ им. А.Ф. Цыба - филиал ФГБУ "НМИЦ радиологии" Минздрава России, 2020. 158 с.

ISBN 978-5-901968-41-3

СПИСОК РАБОТ

1. ОНКОЛОГИЯ ПРИ ВИЧ. ВОПРОСЫ И ОТВЕТЫ. Фалалеева Н.А., Некрасова А.В.
2. МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА ПРИ ВИЧ Фалалеева Н.А., Некрасова А.В.
3. АКТИВАТОР КЛЕТОЧНО-ОПОСРЕДОВАННОГО ИММУНИТЕТА – АЗОКИСМЕРА БРОМИД. ВОЗМОЖНОСТИ В ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ. Гривцова Л.Ю.
4. ИММУНОТЕРАПИЯ АКТИВИРОВАННЫМИ IN VITRO АЛЛОГЕННЫМИ ЛИМФОЦИТАМИ В СОСТАВЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНОЙ МЕЛАНОМОЙ КОЖИ (КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР). Быкова Е.А., Абакушина Е.В., Пасова И.А., Силантьева Н.К., Усачева А.Ю., Гривцова Л.Ю., Фалалева Н.А.
5. ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АДОПТИВНОЙ ИММУНОТЕРАПИИ В ОНКОЛОГИИ. Абакушина Е.В., Пасова И.А., Гельм Ю.В., Гривцова Л.Ю., Иванов С.А.
6. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИНЦИПОВ ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. Быкова Е.А., Фалалеева Н.А., Гривцова Л.Ю., Абакушина Е.В., Пасова И.А., Зибиров Р.Ф.
7. ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛЕЙ В ОНКОЛОГИИ. Фалалеева Н.А., Пимонова И.С.
8. РАННЯЯ МОЛЕКУЛЯРНО - БИОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКИ РАКА, ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ И НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПО ИММУНОСПЕЦИФИЧЕСКОМУ ПРОФИЛЮ БЕЛКОВЫХ МАРКЕРОВ МЕМБРАННОЙ ПОВЕРХНОСТИ МОБИЛИЗОВАННЫХ АУТОЛОГИЧНЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК. Брюховецкий А.С., Гривцова Л.Ю.
9. Д-ДИМЕР – КАК МАРКЕР МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ И ПРОГРЕССИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ОПУХОЛИ. Полуэктова М.В., Глебова С.Е., Чиркова Т.В., Гривцова Л.Ю., Иванов С.А.
10. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ НАСЕЛЕНИЯ АНДИЖАНСКОЙ ОБЛАСТИ ЗА ПОСЛЕДНИЕ 10-ЛЕТНЕЙ ПЕРИОД НАБЛЮДЕНИЯ (2007-2018 Г). Абдихакимов А.Н., Мамарасулова Д.З., Турсунов Д.М., Зияева З.А., Исаев З.Н.
11. НАШ ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫМИ СТРОМАЛЬНЫМИ ОПУХОЛЯМ. Аскаралиев Х.А, Абдылдаев Т.А, Тургунбаев У.А, Исаева Н.К.
12. ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫЙ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. Бехтерева С.А., Ратнер Е.В., Новикова Т.С.

13. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ПОЛУЧАЮЩИХ ДИСТАНЦИОННУЮ ЛУЧЕВУЮ ТЕРАПИЮ. Гриценко С.Е.

14. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ДИСПЛАЗИЯМИ ШЕЙКИ МАТКИ. Данькина И.А., Данькина В.В., Чистяков А.А., Данькин К.В.

15. ПРИМЕНЕНИЕ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С АТИПИЧЕСКОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ИЛИ РАКОМ ЭНДОМЕТРИЯ. Данькина И.А., Данькина В.В., Чистяков А.А., Данькин К.В.

16. ИММУНОТЕРАПИЯ ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ. Долгополов И.С., Менткевич Г.Л., Брюховецкий А.С.

17. РЕЗУЛЬТАТЫ ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ КАСТРАЦИОННО-РЕФРАКТЕРНОМ РАКЕ ПРОСТАТЫ (КРРПЖ). Исаева Н. К., Абдылдаев Т.А., Аскаралиев Х.А.

18. ЛИМФОМА БЕРКИТТА В СТРУКТУРЕ ВИЧ-АССОЦИИРОВАННЫХ АГРЕССИВНЫХ лимфом У ПАЦИЕНТОВ С ПЛОХИМ СОМАТИЧЕСКИМ СТАТУСОМ. Капланов К.Д., Клиточенко Т.Ю., Шипаева А.Л., Жаворонкова В.В., Широкова М.Н., Матвеева И.В., Выскуб Г.Ю.

19. ХИМИОЭМБОЛИЗАЦИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ МЕТАСТАЗАХ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА. Петросян А.П.1, Кучеров В.В., Фалалеева Н.А., Петров Л.О., Трифонов Ф.А., Надинский Д.О.

20. НАРУШЕНИЕ ОБНОВЛЕНИЯ ТКАНЕЙ И КАНЦЕРОГЕНЕЗ У ЛЮДЕЙ СТАРШЕ 40 ЛЕТ. Печерский А.В., Печерский В.И., Смолянинов А.Б., Вильянинов В.Н., Адылов Ш.Ф., Шмелёв А.Ю., Печерская О.В., Семиглазов В.Ф.

21. СНИЖЕНИЕ ПРОДУКЦИИ ТЕСТОСТЕРОНА У МУЖЧИН СТАРШЕ 40 ЛЕТ И РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. Печерский А.В.

22. НУТРИТИВНАЯ ПОДДЕРЖКА У ИММУНОКОМПРОМЕТИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ НА ЭТАПЕ СПЕЦИФИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ. Потапов А.Л.

23. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ ПОЗДНИХ ПОСТЛУЧЕВЫХ ЦИСТИТОВ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ. Разумова Е.Л., Гриценко С. Е.

24. РАЗРАБОТКА ТЕСТ СИСТЕМЫ ДЛЯ ДЕТЕКЦИИ МУТАЦИЙ В ГЕНЕ WT1 КАК СПОСОБ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ. Устинова Д.В., Виноградов А.В.

25. ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА: ОТ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ПО РАДИКАЛЬНОЙ ПРОГРАММЕ ДО СОВРЕМЕННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ. Шахтарина С.В., Даниленко А.А., Терехова А.Ю., Данилова М.А., Фалалеева Н.А.

26. ИММУНОТЕРАПИЯ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: БИТВА УСПЕХОВ И ПОРАЖЕНИЙ. Карабина Е.В.

27. ОТДЕЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ СОВРЕМЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА. Коломейцева А.А.

28. МЕТАСТАТИЧЕСКИЙ РАК ЖЕЛУДКА. ЧТО НОВОГО МЫ ИМЕЕМ В СВОЕМ АРСЕНАЛЕ? Корниецкая А.Л.

ОНКОЛОГИЯ ПРИ ВИЧ. ВОПРОСЫ И ОТВЕТЫ

Фалалеева Н.А., Некрасова А.В.

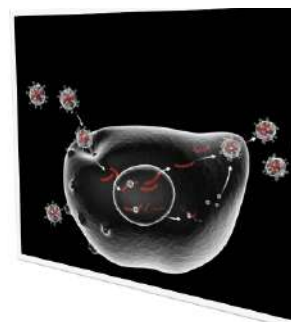
МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

ВИЧ-инфекцию можно отнести к числу наиболее опасных и распространенных инфекционных заболеваний человека. Среди наиболее актуальных проблем, связанных с этим заболеванием, особый научно-практический интерес вызывают оппортунистические инфекции и вторичные заболевания, включая злокачественные новообразования, которые развиваются у людей при иммуносупрессии, обусловленной ВИЧ-инфекцией. В современных условиях относительно высокой доступности АРВТ, а также возможности мониторинга, диагностики и лечения оппортунистических инфекций проблема ЗНО, развивающихся на фоне ВИЧ, выходит на первый план. Актуальность обусловлена масштабностью распространения вируса, закономерным ростом числа онкологических заболеваний в этой популяции пациентов.

Несколько фактов о ВИЧ

Данные ФНМИЦ по профилактике и борьбе со СПИД

- На **31.12.2019г** количество зарегистрированных случаев ВИЧ среди граждан РФ - **1 423 999** чел.
- Заболеваемость составляет **728,2 на 100 тыс.** населения
- Выявлены впервые в 2019 году - **94 668** чел.
- Только **776 868** чел. (70,5%) состоит на учете
- 71% - люди в возрасте 30 – 50 лет
- Получают лечение ВИЧ - **534 990** чел.



<http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2020/02/VICH-infektsiya-v-Rossii-iki-Federatsii-na-31.12.2019.pdf>

По данным ФНМИЦ по состоянию на 31 декабря 2019 года число зарегистрированных случаев ВИЧ в нашей стране составило 1423 999 чел., а число впервые выявленных инфицированных за год почти 95 тыс. чел.

Риск развития ЗНО при ВИЧ

30-40% - так оценивается риск развития онкологического заболевания у ВИЧ-инфицированных

- Утрата антител к онкогенным вирусам (например, к ВЭБ, ВПЧ)
- Утрата цитотоксических CD8+-клеток (противоопухолевых, противовирусных)
- Утрата антител к опухолевым клеткам
- Угнетение активности NK-клеток (противоопухолевой, противовирусной)
- Избыточная продукция цитокинов, стимулирующих рост клеток (усиливающих клеточную пролиферацию)
- Избыточная продукция цитокинов, подавляющих апоптоз

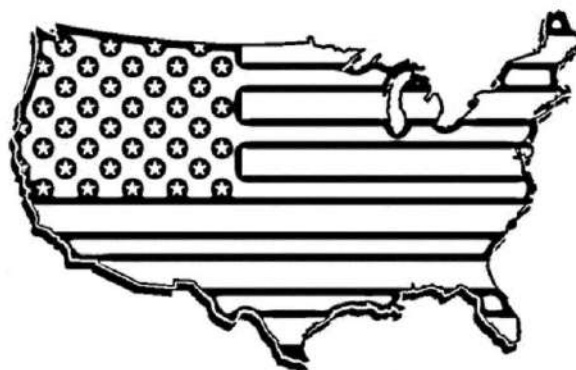
H. Hanji, A. Cescon, R. S. Hogg et al., "Closing the gap: increases in life expectancy among treated HIV-positive individuals in the United States and Canada," PLoS ONE, vol. 8, no. 12, 2013.

На самом деле кумулятивный риск развития злокачественного процесса у ВИЧ-инфицированных пациентов составляет 30-40%, экспонентно возрастает с каждым прожитым годом, даже в тех случаях, когда пациент получает эффективную АРВТ и уровень его иммунных клеток соответствует нормальному. Среди причин, обуславливающих развитие ЗНО при ВИЧ прежде всего следует отметить нарушения функционирования иммунной системы, и/или состояние иммунной дисфункции, за которыми следует каскад событий, результатом которых является развитие онкологического процесса.

Какова заболеваемость ЗНО при ВИЧ?

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ЗНО НА ФОНЕ ВИЧ

- 2020 г. кумулятивное число зарегистрированных случаев ВИЧ-инфекции в США - **1 100 000 человек**
- В среднем в год регистрируется более 7000 тыс. пациентов с диагнозом **ЗНО+ ВИЧ**



Наиболее полная информация по этому вопросу имеется у наших американских коллег, в среднем В США регистрируется более 7000 тыс. новых случаев ЗНО у ВИЧ-инфицированных пациентов.

КАКАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ЗНО НА ФОНЕ ВИЧ В РФ?

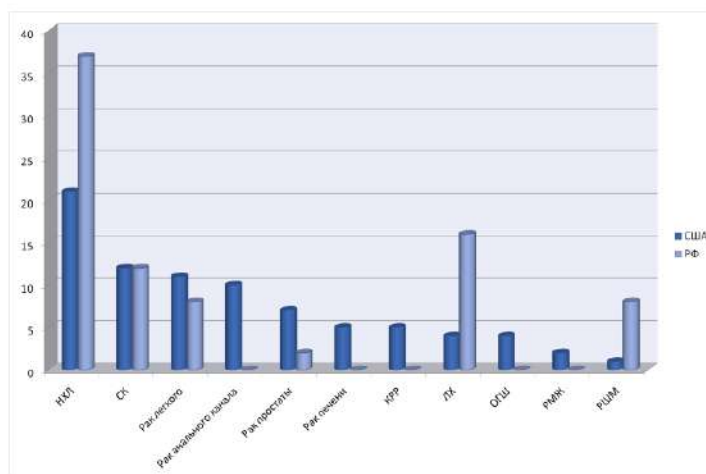
- На 31.12.2019 г. кумулятивное число зарегистрированных случаев ВИЧ-инфекции в России - **1 423 999 чел.**
- 2019г. Расчетное количество пациентов с диагнозом **ЗНО+ ВИЧ** - **30503-82226 человек**



Точная информация о количестве онкологических ВИЧ-инфицированных пациентах в нашей стране отсутствует, но даже расчётное их число является еще одним подтверждением чрезвычайной актуальности этой проблемы для нашей страны.

Какие ЗНО развиваются при ВИЧ?

Какие ЗНО развиваются при ВИЧ в эру АРВТ

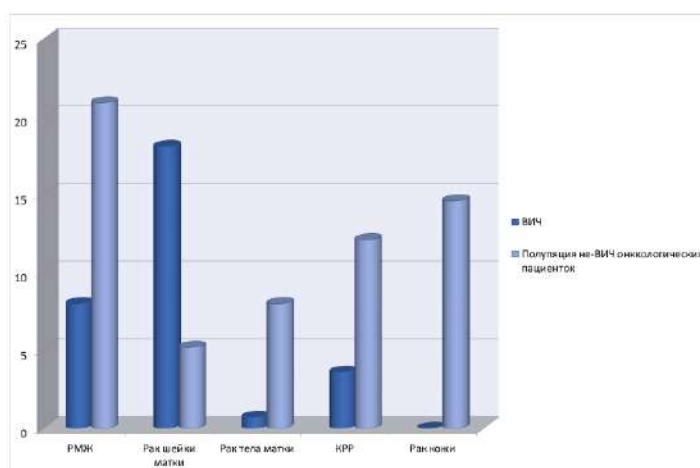


2010 г.

1. https://www.aoca.org/professionals/physician_gls/pdf/hiv.pdf
2. А.В. Наирасова, Н.В. Ракошкин, 2018 г., Спб

С началом эры эффективного применения АРВТ в большинстве стран мира наблюдают перераспределение соотношения ВАО/ВНАО в сторону ВНАО. Однако в нашей стране, по всей вероятности, подобная тенденция пока не обозначилась. По данным проведенного на территории г. Санкт-Петербург и Ленинградской области исследования, включившего практически случаи ЗНО при ВИЧ за длительный период наблюдения, большая доступность начиная с 2006 г. АРВТ пока не привела к достоверному изменению соотношения ВАО/ВНАО. По-прежнему преобладают ВАО.

Структура ЗНО в зависимости от статуса ВИЧ в РФ

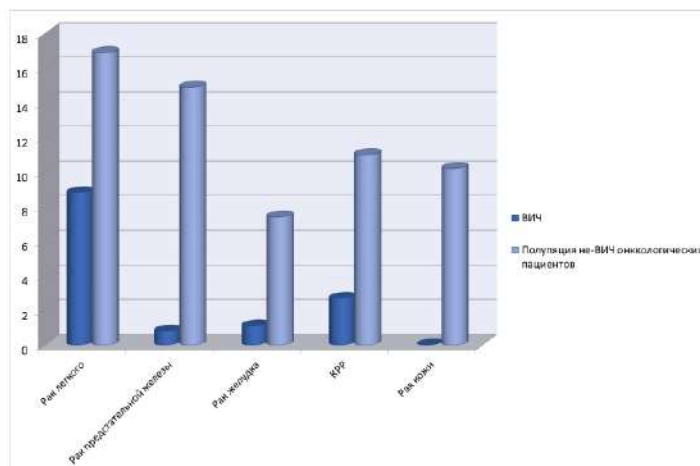


Женщины

1. Структура ЗНО в РФ, А.Д. Карин, В.В. Старосеный, 2018 г.
2. А.В. Наирасова, Н.В. Ракошкин, 2018 г., Спб

Еще более очевидны различия в структуре ЗНО по сравнению с неинфицированными ВИЧ-пациентами, женщинами.

Структура ЗНО в зависимости от статуса ВИЧ в РФ



Мужчины

1. Структура ЗНО в РФ, А.Д. Каран, В.В. Смирнов, 2018 г.
2. А.В. Некрасова, Н.В. Рассохин, 2018 г., СПб

И мужчинами. Это еще раз свидетельствует о том, что онкологический процесс, развившийся на фоне ВИЧ обусловленной иммуносупрессии/дисфункции, требует отдельного изучения, как в контексте детализации механизмов патогенеза, так и направленной на эти механизмы терапии.

Портрет пациента.

Онкологические ВИЧ-инфицированные пациенты, кто они

66% мужчины

64% моложе 40 лет (средний возраст -38 лет)

76% имеют постоянную занятость

Время от установления ВИЧ-инфекции до ЗНО – 5,5 лет

55% вирусные гепатиты

У 80% детектируется коинфицирование вирусами семейства герпеса

В популяции без ВИЧ- 64,5 года!*

2. А.В. Некрасова, Н.В. Рассохин, 2018 г., СПб
* Статистика ЗНО в РФ, 2018 г.

Обращает внимание в первую очередь молодой возраст, по сравнению с возрастом неинфицированными ВИЧ-пациентов, а также высокая частота присутствия других, помимо ВИЧ, возбудителей вирусной природы. Все это диктует необходимость более раннего по срокам начала программ скрининга и ранней диагностики, в также дает посыл для разработки возможных программ профилактики ЗНО при ВИЧ.

Отсутствие взаимодействия между онкологами и специалистами по ВИЧ-инфекции.



По инициативе двух главных специалистов Министерства здравоохранения РФ – главного внештатного специалиста-онколога, академика А.Д. Каприн и главного внештатного специалиста по проблемам диагностики и лечения ВИЧ-инфекции, профессора Е.Е. Воронина в 2018 г. достигнуто соглашение о научно-практическом сотрудничестве в области профилактики, диагностики и лечения ЗНО при ВИЧ. Значимость этого события сложно переоценить, впервые началась конструктивная работа между двумя ведущими учеными и практиками. Мы стали единой командой!

В 2018 году было 2 случая саркомы Капоци впервые выявленной у впервые выявленных ВИЧ-инфицированных больных.

В соответствии со Статьей 13. Соблюдение врачебной тайны Федерального закона от 21 ноября 2011 года № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» персональная информация о диагнозе пациента при обмене информацией медицинскими организациями может быть предоставлена в целях оказания медицинской помощи. Запрашиваемая ФГБУ «НМИЦ радиологии» информация не предполагает данный обмен информацией с целью оказания медицинской помощи конкретным пациентам, поэтому информация о ВИЧ-инфицированных в запрашиваемом Вами формате предоставлена быть не может.

**ЦФО:
Онкодиспансеры из
43 регионов**



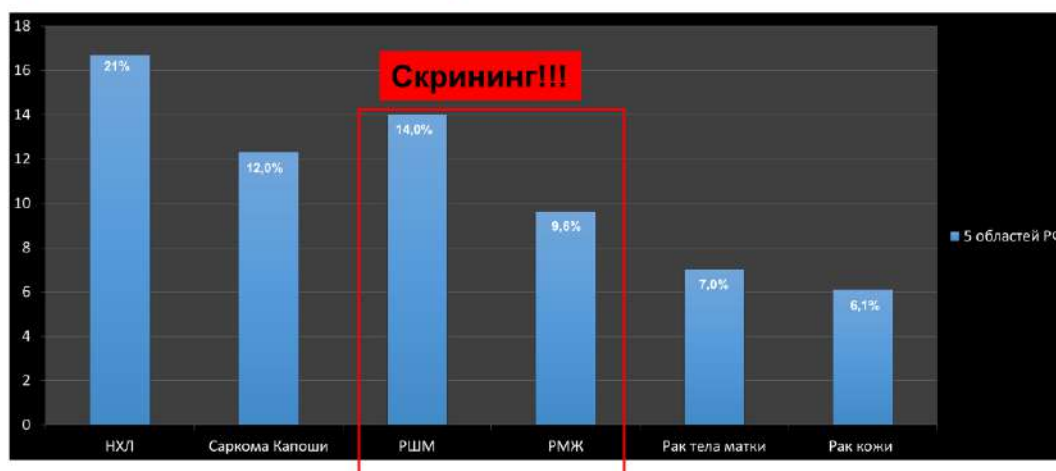
доводит до Вашего сведения, что не смог получить запрашиваемую информацию в БУЗ Орловской области «Орловский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД» по больным ВИЧ-инфекцией с онкологическими заболеваниями. Ответ БУЗ Орловской области «Орловский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД» в приложении.

Ответ получен из 5(!)

“Would you like to take my non-paying patients?”

Следующим шагом обозначенного сотрудничества была попытка организовать взаимодействие между специалистами в регионах. Мы отправили письма специалистам-онкологам, наши коллеги-специалистам по ВИЧ-инфекции. Результат оказался плачевным, из 43 диспансеров ответ получен лишь из пяти, 38 регионов по разным причинам не смогли предоставить информацию.

Число больных по 6 наиболее часто встречающимся нозологиям (5 областей ЦФО РФ)*



Однако при анализе данных 5 респондентов обращало внимание, что у большого процента ВИЧ-пациентов ЗНО относится к скрининговым.

Сложности дифференциальной диагностики.

Сложности дифференциальной диагностики

- ПЭТ-позитивная лимфаденопатия – прогрессирование рака или проявление ВИЧ-инфекции?
- Очаговые изменения в легких – метастазы рака или оппортунистическая инфекция, реакция на лекарственные препараты, активация иммунной системы?
- Очаговые образования головного мозга – метастазы рака, оппортунистическая инфекция, прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия?
- Поражения костей – метастазы рака, туберкулез, бацилярный ангиоматоз?
- Поражение печени – метастазы рака, туберкулез, МАС, ЦМВ?

Известно, что высокий процент случаев диагностики ЗНО у ВИЧ-инфицированных пациентов на поздних стадиях распространения опухоли связан в том числе с длительностью постановки онкологического диагноза. Причина тому – схожесть клинических и рентгенологических проявлений ЗНО и различных инфекционных (оппортунистических) и иммунологических процессов, характерных для самого ВИЧ. Однако и в этих случаях на первый план выходит недостаточная онкологическая настороженность наших коллег-инфекционистов – еще раз о важности налаживания междисциплинарных взаимодействий.

Как лечат онкологию при ВИЧ?

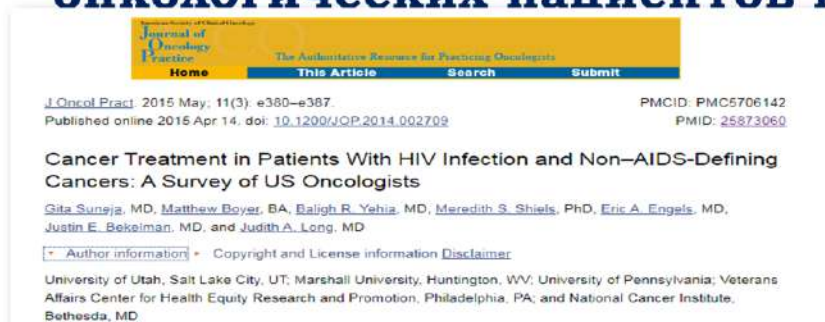
Адекватная лечебная тактика

- Проблема одинакова для многих стран (США, Европа, Россия, Азия)
- Отсутствие единых клинических рекомендаций и алгоритмов действия
- Отсутствие знаний порождает Страх перед развитием осложнений противоопухолевого лечения
- Особенности регуляторного ведения пациентов с ВИЧ
- Многие авторы фиксируют случаи, когда пациентам с ВИЧ даже не планируется и не предлагается лечение ЗНО



Проблема одинакова практически для всех стран мира. Отсутствие четкого и доступного взаимодействия между онкологами и инфекционистами приводит к настороженному отношению к такому пациенту у врачей обеих специальностей. Сочетание двух смертельных заболеваний наводит на мысль о плохой перспективе лечения ЗНО.

Лечение ВИЧ-инфицированных онкологических пациентов в США



500 респондентов. Среди врачей-онкологов 18% указали, что они не будут использовать стандартные режимы лекарственного противоопухолевого лечения, 48% будут использовать более низкие дозы и меньшее количество циклов, а 51% прекратят терапию, если возникнут побочные эффекты. Общая доля врачей-онкологов, назначающих терапию ВИЧ-инфицированным пациентам, составила 77%. Среди радиологов 20% будут использовать более низкие дозы облучения, 27% будут лечить меньшими полями, а 31% прекратят терапию, если возникнут побочные эффекты. Общая доля радиационных онкологов, назначающих терапию у ВИЧ-инфицированных пациентов, составила 80%.

Знаменитое американское исследование, опубликованное в 2015 г. свидетельствует о том же.

Лекарственное противоопухолевое лечение

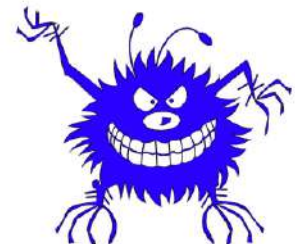


- Сложное лекарственное взаимодействие (АРВТ + противоопухолевые препараты)
 - Ослабление лечебного действия и потенцирование токсических побочных эффектов
- Необходимость массивной сопроводительной терапии, которая добавляет +/- эффекты в лекарственных взаимодействиях с основной терапией
- Токсические осложнения противоопухолевого лечения, связанные с присутствием вирусных гепатитов

Существуют определенные сложности в проведении лекарственного противоопухолевого лечения у ВИЧ-инфицированных онкологических пациентов.

Оппортунистические инфекции

- Доступность и сложность диагностики и мониторинга
 - Наличие специализированных лабораторий
 - Специально подготовленные врачи-онкологи
 - Междисциплинарный подход



Другую проблему представляет существующий риск развития оппортунистических инфекций. Требуется проводить их тщательный мониторинг и незамедлительно начать соответствующую терапию в случае развития такого грозного осложнения.

Лучевая терапия и хирургия

- Данные о безопасности лучевой терапии на фоне АРВТ ограничены, рекомендовано:
 - Ограничение дозы облучения на слизистые, кожу и костный мозг
 - Использование комфортных методов, стереотаксической лучевой терапии
 - Мониторинг осложнений и адекватная поддерживающая терапия
- Осложнения хирургического лечения не связаны с вирусной нагрузкой и уровнем CD4+ Т-лимфоцитов,
 - Но напрямую зависят от статуса ECOG, нутритивного статуса и степени нарушения функции органов и систем

Имеются ограниченные рекомендации по проведению лучевой терапии. Возникновения же осложнений после хирургических вмешательств в целом связаны с теми же причинами, что и у неинфицированных ВИЧ-онкологических пациентов.

Пути решения

- Создание междисциплинарных клинических рекомендаций
- Актуализация нормативно-правовой базы для обеспечения возможности междисциплинарных взаимодействий для обеспечения лечебного процесса в интересах пациента
- Реализация алгоритмов скрининга и специальных программ диспансеризации
- Создание объединенного междисциплинарного регистра
- Реализация образовательных мероприятий для врачей всех профилей

Однако для преодоления обозначенных сложностей, на наш взгляд, требуется проведение вполне определенных мероприятий.

Междисциплинарные взаимодействия

- Онкологи
- Инфекционисты, эксперты по лечению ВИЧ
- Фтизиатры
- Радиологи
- Клинические фармакологи
- Лабораторные службы
- Терапевты
- Пациенты
- Общество



Несомненно, самым важным является создание междисциплинарных взаимодействий между врачами различных специальностей, принимающих участие в лечении ВИЧ-инфицированных онкологических пациентов. Немалую пользу в этом может принести участие пациентских организаций и общественности.

МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА ПРИ ВИЧ

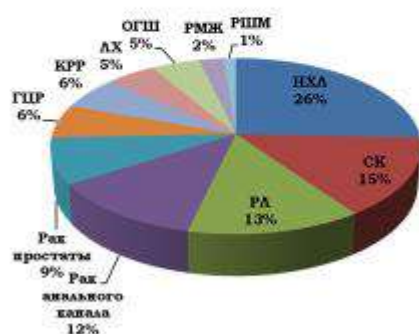
Фалалеева Н.А., Некрасова А.В.

МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

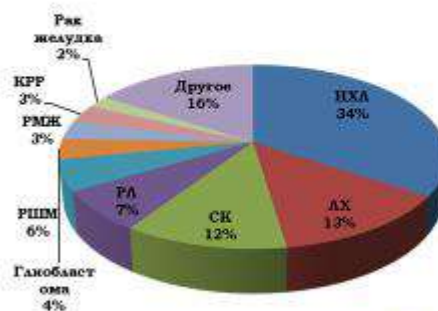
Люди, живущие с ВИЧ инфекцией, имеют достоверно более высокий риск развития ЗНО в течении всей жизни по сравнению с общей популяцией. Во всем мире это обусловлено как сопутствующими заболеваниями, так и социальными факторами, такими как вредные привычки или ограниченный доступ к профилактическим осмотрам. Несомненно, проведение специфического противоопухолевого лечения у этой когорты пациентов представляет определенные сложности, однако, на сегодняшний день многочисленные исследования подтверждают тот факт, что проведение полноценного противоопухолевого лечения – это единственный путь, позволяющий приблизить результаты лечения у ВИЧ-инфицированных онкологических пациентов с результатами лечения у пациентов без ВИЧ.

Частота встречаемости различных ЗНО при ВИЧ

ВИЧ-ЗНО (США)¹



ВИЧ-ЗНО (Спб)²



1. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hiv.pdf
2. А.В. Некрасова, В.В. Радченко, 2018 г., СПб



Существуют убедительные доказательства того, что иммунологические факторы, такие как снижение иммунологического надзора и повышенная восприимчивость к онкогенной вирусной инфекции, играют значительную роль в процессах онкогенеза у ВИЧ-инфицированных пациентов. Принято деление на ВАО, определяющее стадию СПИД, и ВНАО.

Внедрение антиретровирусной терапии после 1996 года в мире привело к значительному снижению частоты ВАО, и к возрастающей частоте наблюдений ВНАО. Однако в нашей стране эра АРВТ началась позже, в 2006 году, набирала обороты довольно медленно, поэтому между нашими данными (по г.Санкт Петербург и Ленинградской области), частота встречаемости отдельных ЗНО выглядит несколько иначе, чем, например, у американских коллег. По-прежнему наблюдается перевес на стороне ВАО.

counts appear to increase the risk of febrile neutropenia.¹⁰ Furthermore, data show that certain chemotherapy regimens can cause a sustained drop in CD4+ T-cell counts and an increased risk of opportunistic infections.¹¹ Other regimens, however, appear to have similar effects on myelosuppression and infectious complications in PLWH and HIV-negative patients with cancer.¹²

Overall, the NCCN Panel recommends that PLWH who have cancer should receive the prophylaxis indicated by their HIV status and cancer treatment. Specific recommendations for PLWH receiving cancer therapy for which profound immunosuppression/myelosuppression is anticipated are outlined in the guidelines above (see Principles of Supportive Care in the algorithm). The U.S. Department of Health and Human Services' Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents (available at www.aidsinfo.nih.gov/guidelines) and the NCCN Guidelines for Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections (available at www.NCCN.org) also contain recommendations that may be relevant to this population. If febrile neutropenia occurs in spite of prophylaxis, consultation with an infectious disease specialist is strongly recommended.

Smoking Cessation in PLWH Who Have Cancer

Smoking cessation should be offered to PLWH who smoke and have cancer (see the NCCN Guidelines for Smoking Cessation, available at www.NCCN.org). Smoking cessation after a cancer diagnosis in the general population has been linked with improved general health and reduced treatment-related complications, decreased cancer-related mortality, and improved survival.¹³⁻¹⁵ Smoking cessation specific to PLWH after a cancer diagnosis is lacking.



Recommendations for Cancer Management in PLWH

Special considerations for cancer management in PLWH and recommendations for the management of specific cancers in PLWH are discussed herein. Overall, the NCCN Panel recommends that most PLWH who develop cancer should be offered the same cancer therapies as HIV-negative individuals, and modifications to cancer treatment should not be made solely on the basis of HIV status. Evidence even suggests that immunotherapies are generally safe and effective in PLWH, although, in persons with HIV-8 infection, there may be increased risk of HIV-8-associated inflammatory syndromes such as multicentric Castlemann's disease or KSHV-associated inflammatory cytokine syndrome (KICS).^{16,17} Inclusion of PLWH in cancer clinical trials should be encouraged whenever feasible.

Cancer Workup in PLWH

Workup for PLWH who have cancer is complicated by the increased incidence of non-malignant lesions that may be mistaken for cancer spread or recurrence.^{18,19} For example, HIV viremia and opportunistic infections commonly cause lymphadenopathy in PLWH, which can be seen on F-18 FDG PET/CT.^{20,21} Nonmalignant causes of lymphadenopathy are more common in patients with higher viral loads and lower CD4+ T-cell counts.²² Therefore, patients with cancer and HIV infection should have an infectious disease workup for positive lymph nodes as clinically indicated.

Similarly, an infectious disease workup is recommended as indicated for PLWH with cancer who develop splenic, brain, lung, liver, or gastrointestinal lesions, especially in the presence of a low CD4+ T-cell count and concurrent B symptoms. Opportunistic infections in the lung include mycobacterium tuberculosis (MTB), cytomegalovirus (CMV), and pneumocystis carinii pneumonia (PCP).²³ Furthermore, non-infectious, non-malignant pulmonary manifestations of HIV can be

MS-6

У большинства пациентов с ВИЧ ЗНО диагностируются уже на поздних стадиях, при этом довольно часто могут наблюдаться различные оппортунистические инфекционные осложнения, а также туберкулез. Во время самого противоопухолевого лечения риск их развития также довольно высок. Тем не менее, в рекомендательной системе NCCN в разделе «Рак у людей, живущих с ВИЧ» четко прописано, что «большинство людей, живущих с ВИЧ, у которых развивается рак, должны получать такую же терапию, как и не ВИЧ-инфицированные пациенты».

Лечение ВИЧ-инфицированных онкологических пациентов в США



500 респондентов. Среди врачей-онкологов 18% указали, что они не будут использовать стандартные режимы лекарственного противоопухолевого лечения, 48% будут использовать более низкие дозы и меньшее количество циклов, а 51% прекратят терапию, если возникнут побочные эффекты. Общая доля врачей-онкологов, назначающих терапию ВИЧ-инфицированным пациентам, составила 77%. Среди радиологов 20% будут использовать более низкие дозы облучения, 27% будут лечить меньшими полями, а 31% прекратят терапию, если возникнут побочные эффекты. Общая доля радиационных онкологов, назначающих терапию у ВИЧ-инфицированных пациентов, составила 80%.

Что же в реальности? Заслуживает внимания тот факт, что, независимо от страны проживания и в силу целого ряда причин, многие пациенты не получают адекватного противоопухолевого лечения или не получают его вообще. Ситуация осложняется отсутствием единых клинических рекомендаций и алгоритмов действия в ситуациях, когда у больного имеется сочетание двух смертельно опасных заболеваний, а отсутствие

необходимых знаний у онкологов и четко организованной системы взаимодействия между онкологом и инфекционистом порождают неуверенность и страх перед развитием непредсказуемых осложнений противоопухолевого лечения. Еще более сложной проблемой для большинства онкологов становится использование современных таргетных препаратов, в том числе моноклональных антител (МКА).

90-е годы XX века - начало эры терапии направленного действия



В 70-е годы прошлого века, когда Ц. Милштейн и Г. Кёлер разработали гибридную технологию получения высокоспецифичных моноклональных антител, направленных к заданной антигенной детерминанте. Открытие положило начало сразу двум важнейшим направлениям в онкологии – иммунодиагностике онкологических заболеваний и новому направлению лекарственного лечения – иммунотерапии.



История создания МКА уходит в 70-е годы прошлого века, когда впервые двумя учеными – Сесаром Милштейном и Георгом Кёлером была разработана гибридная технология высокоспецифичных антител к заданной антигенной детерминанте.

Ритуксимаб (анти CD20) – первое противоопухолевое моноклональное антитело



FDA, Food and Drug Administration; NHL, non-Hodgkin lymphoma; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; SEER cancer statistics: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/nhl.t.html>

Победное шествие противоопухолевых антител – новых лекарственных препаратов, специфичных к определенному антигену на опухолевой клетке или клетке микроокружения опухоли, началось в 1997 г., когда был одобрен к применению первый препарат – анти CD20 МКА, Ритуксимаб (Мабтера). Клинический эффект от применения этого МКА при В-

клеточных неходжкинских лимфомах (НХЛ) и хроническом лимфолейкозе был настолько впечатляющим, что время после начала его применения теперь именуется «Эрой Ритуксимаба».

Ритуксимаб при ВИЧ

Blood. 2005 Mar 1;105(5):1042

HIV-associated lymphoma: promising new results, but with toxicity.

Strauss DJ¹

Author information

¹ Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

Результаты исследование использования R-CHOP vs CHOP при НХЛ, ассоциированной с ВИЧ: применение режима R-CHOP связано со значительно более высоким риском смерти, связанной с лечением, при сравнении с режимом CHOP (14% против 2%; $P = .035$), и привел к сопоставимым показателям CR (58% против 47%; $P = .147$) и показателям выживаемости.



С начала 2000х годов стали появляться публикации о применении Ритуксимаба у ВИЧ-инфицированных больных НХЛ. Первые публикации носили негативный характер, исследователи отмечали отрицательное влияние добавления МКА к стандартной терапии, за счёт большей токсичности показатели выживаемости оказались равными, преимуществ не отмечено.

Ритуксимаб при ВИЧ



Blood. 2005 Sep 1; 106(5): 1538-1543

Prepublished online 2005 May 24; doi: 10.1182/blood-2005-04-1437

PMCID: PMC1895225

PMID: 15814552

Rituximab does not improve clinical outcome in a randomized phase 3 trial of CHOP with or without rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: AIDS-Malignancies Consortium Trial 010

Lawrence D. Kaplan, Jeannette Y. Lee, Richard F. Ambinder, Joseph A. Sparano, Ethel Cesarman, Amy Chadburn, Alexandra M. Levine, and David T. Braddan

These observations suggest that although the addition of rituximab to CHOP chemotherapy in patients with AIDS lymphoma may be associated with improved tumor responses, these benefits may be offset by the increase in infectious deaths. The high incidence of infectious deaths observed among patients receiving rituximab in this study raises concerns regarding its routine use with chemotherapy in individuals with immunodeficiency disease. Whether the dangers associated with rituximab therapy can be minimized by sequential administration of chemotherapy and rituximab or reduced by the use of prophylactic antibiotics in patients with low CD4⁺ counts will await the results of studies that are currently in progress. Efforts to further enhance the beneficial effects of rituximab while decreasing the infectious risks attendant with its use in this patient population are warranted.

Однако буквально через год опубликовано другое исследование, в котором отмечено, что, по всей вероятности, для улучшения результатов лечения ВИЧ-инфицированных больных НХЛ с целью снижения частоты развития инфекционных осложнений, связанных

использованием
антибактериальн

Ритуксимаба,
препаратов.

необходимо

профилактическое

назначение

Ритуксимаб при ВІС смена парадигм

J Clin Oncol. 2006 Sep 1;24(25):4123-8. Epub 2006 Aug 2.

Phase II trial of CHOP plus rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma.

Bouk F¹, Gacem J, Gassebrecht C, Baynes J, Cherd A, Bonnet F, Billaud E, Racine M, Lancel B, Costagliola D

Author information

1 Agence Nationale Recherche sur le Sida et les Hépatites, Paris, France. francois.boueffard@abc.aphp.fr

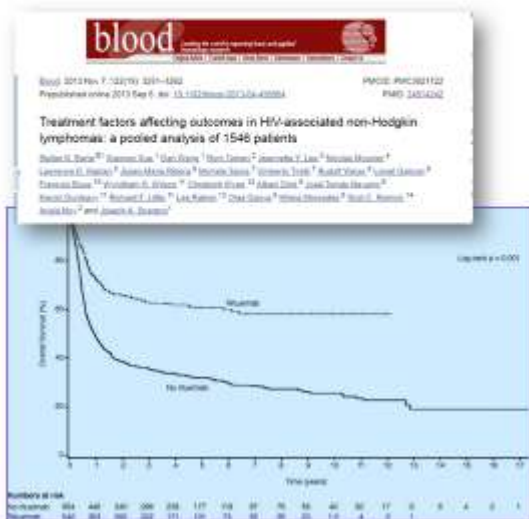
© 2004 Blackwell Publishing Ltd

Добавление Ритуксимаба к режиму химиотерапии СНОР позволило достигнуть ПР у 77% пациентов, показатели 2-летней общей выживаемости -75%, **без увеличения риска развития опасных для жизни инфекций**



А еще через 6 месяцев французские авторы публикуют оптимистичные результаты применения иммунохимиотерапии у ВИЧ-инфицированных пациентов с НХЛ. Почему такая разница?

Ритуксимаб при ВІС смена парадигм



**Неудачи применения
Ритуксимаба у ВИЧ-
инфицированных
связаны:**

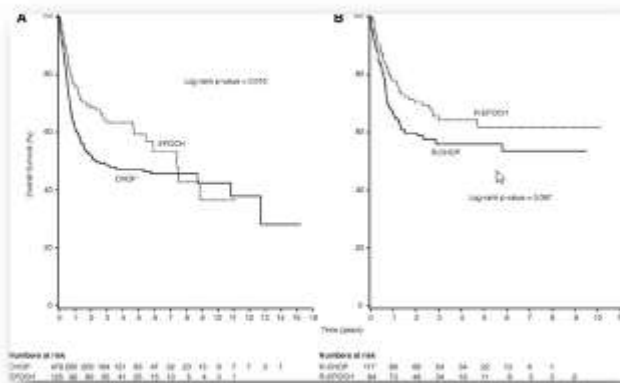
1. нет/или неполноценная профилактика ИО
2. Не всем пациентам назначалась АРВТ
3. Ритуксимаб назначался без учета уровня CD4+ клеток
4. Не учитывались межлекарственные взаимодействия



Ответ на этот вопрос получен чуть позже, авторы ретроспективно свели воедино результаты лечения более чем 1500 тыс. ВИЧ-инфицированных больных НХЛ. Оказалось, что причинами ранних неудач явились: отсутствие профилактики инфекционных осложнений, отсутствие назначения АРВТ на время проведения лечения лимфомы, Ритуксимаб назначался без учета уровня CD4+ клеток, не учитывались межлекарственные взаимодействия. Однако, при анализе такой массивной информационной базы данных было

достоверно показано, что результаты лечения у больных В-клеточными НХЛ и ВИЧ с добавлением Ритуксимаба оказалась достоверно более лучшими.

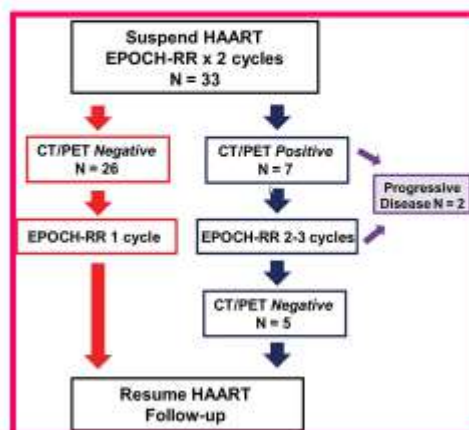
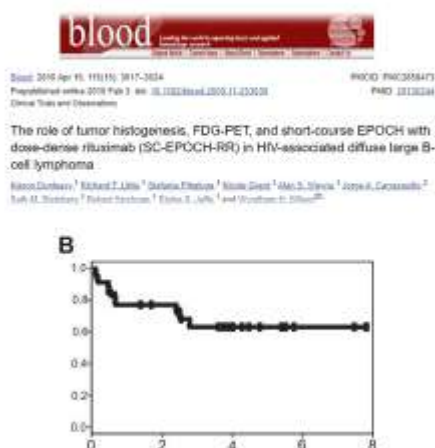
Ритуксимаб при ВИЧ смена парадигм



[Blood. 2013 Nov 7; 122\(19\): 3251-3262.](#)

В этой же работе сравнивали два альтернативных режима полихимиотерапии (ПХТ) CHOP и набирающий на тот момент популярность режим EPOCH. Если для ПХТ выгода режима EPOCH при применении у ВИЧ-инфицированных пациентов с НХЛ была достоверна, то в случаях использования иммунохимиотерапии – R-CHOP и R-EPOCH, несмотря на разницу на графиках, отражающих строки жизни больных, различие оказалось недостоверным.

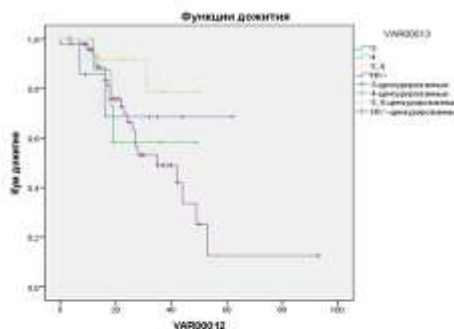
Ритуксимаб при ВИЧ смена парадигм



Другие исследователи пошли дальше, они модифицировали режим R-EPOCH, добавив второе в каждом цикле лечения введение Ритуксимаба. Расчет был на возможное сокращение количества циклов самой химиотерапии, с целью снизить ее токсичность. Довольно оптимистичные результаты были получены. Однако авторы воздерживались от назначения

АРВТ на время лечения, опасаясь излишней токсичности за счет межлекарственных взаимодействий.

SC-EPOCH-RR



Группа	1-летняя выживаемость	2-летняя выживаемость	5-летняя выживаемость
EPOCH-RR 3	87,5%	70,0%	
EPOCH-RR 4	62,5%		
EPOCH-RR 5,6	92,3%	80,8%	
HIV-	96,0%	72,0%	39,3%

Искрасова А.В., Рассолов В.В., 2019

Наши российские коллеги пошли дальше, они воспользовались предложенным режимом, но назначали пациентам АРВТ во время проведения лечения. Результаты превзошли все ожидания, причем оказались даже несколько лучшими, чем в группе неинфицированных ВИЧ-пациентов.

Ритуксимаб в лечении ВИЧ- позитивной болезни Кастельмана

J Clin Oncol. 2007 Aug 1;25(22):3353-6.

Prospective study of rituximab in chemotherapy-dependent human immunodeficiency virus associated multicentric Castleman's disease: ANRS 117 Castlemab Trial.

Gerard L¹, Bérezné A, Galicier L, Maennin Y, Oksada M, De Castro N, Jacomet C, Veston E, Madeleine-Chretien J, Bouanvier E, Chevret S, Asbalaka F

Ann Intern Med. 2007 Dec 18;147(12):836-8.

Brief communication: rituximab in HIV-associated multicentric Castleman disease.

Bower M¹, Poulos T, Williams S, Davis TN, Atkins M, Montoto S, Orkin C, Webb A, Fisher M, Nelson M, Gazzard B, Stebbing J, Kelleher P

Author information

Blood. 2012 Mar 8;119(11):2228-33. doi: 10.1182/blood-2011-08-376812. Epub 2012 Jan 5.

Rituximab decreases the risk of lymphoma in patients with HIV-associated multicentric Castleman disease.

Seckman L¹, Michot JM, Burchen S, Fieschi C, Lonsuel P, Delav

Author information

1 Department of Clinical Immunology, Hôpital Saint-Louis

Int J Hematol. 2009 Oct;90(3):320-326. doi: 10.1007/s12185-009-9415-y. Epub 2009 Sep 12.

HHV8-positive, HIV-negative multicentric Castleman's disease: ea remission with rituximab therapy without reactivation of Kaposi's

Nicoletti P¹, Fambion LP, Bosc M¹, Alisa T², Vona F¹, Monti A¹, Colan D¹, Savio G¹, Guarnasio A²

Author information

1 Division of Hematology and Internal Medicine, Department of Clinical and Biological Sciences, Turin, Regione Gonzole 10, 10043, Orbassano, Turin, Italy.

2 Pathology Department, Department of Clinical and Biological Sciences, San Luigi Gonzaga H

3 Microbiology and Virology Laboratory, Amedeo di Savoia Hospital, Turin, Italy

4 Division of Hematology and Internal Medicine, Department of Clinical and Biological Sciences, Turin, Regione Gonzole 10, 10043, Orbassano, Turin, Italy; angelo.guarnasio@unito.it



Еще одно заболевание, которое мы наблюдаем при ВИЧ-обусловленной иммуносупрессии – мультицентрическая болезнь Кастлемана (БК) (ангиофолликулярная лимфома, гигантская гиперплазией лимфатического узла, псевдоопухоль Кастлемана, лимфогамартрома), представляет собой редкое, не злокачественное лимфопролиферативное заболевание, прогноз которого ухудшается в случаях возникновения на фоне ВИЧ-инфекции.

Патогенез этой болезни связан с вирусом герпеса человека 8-го типа (HHV-8), он же ассоциирован с развитием саркомой Капоши. В лечении этого заболевания у ВИЧ - инфицированных пациентов успешно используется Ритуксимаб. При этом в ряде работ указано, что назначение Ритуксимаба достоверно снижает риск развития НХЛ, ассоциированных с ВИЧ. Доказательством некоего противовирусного действия Ртуксимаба на HHV-8 является и тот факт, что при его назначении неинфицированным ВИЧ-пациентам с БК и саркомой Капоши в анамнезе, рецидивов/прогрессирования последней не наблюдалось.

Ритуксимаб в лечении ВИЧ: подкожное введение препарата

Ритуксимаб, раствор для подкожного введения 1400 мг/11,7 мл показан для применения после внутривенного введения первой дозы препарата в лекарственной форме «концентрат для приготовления раствора для инфузий» у пациентов с ранее нелеченой фолликулярной лимфомой III–IV стадии в комбинации с химиотерапией (в качестве индукции и поддерживающей терапии), а также у пациентов с CD20-положительная диффузная В-крупноклеточная неходжкинская лимфома в комбинации с химиотерапией по схеме CHOP

R-CHOP		
Ритуксимаб в/в (90 мин) + CHOP (30 мин)	Ритуксимаб SC (5 мин) + CHOP (30 мин)	Экономия времени с Ритуксимабом SC
120 минут	35 минут	85 минут (~71%)
R-CVP		
Ритуксимаб в/в (90 мин) + CVP (30 мин)	Ритуксимаб SC (5 мин) + CVP (30 мин)	Экономия времени с Ритуксимабом SC
120 минут	35 минут	85 минут (~71%)
R-бенданустин		
Ритуксимаб в/в (90 мин) + бенданустин (30–60 мин)	Ритуксимаб SC (5 мин) + бенданустин (30–60 мин)	Экономия времени с Ритуксимабом SC
130 минут	65 минут	85 минут (~71%)



РИТУКСИМАБ, РАСТВОР ДЛЯ ПОДКОЖНОГО ВВЕДЕНИЯ 1400 МГ, ВВОДИТСЯ В ТЕЧЕНИЕ 5 МИНУТ И ПОЗВОЛЯЕТ ЗНАЧИМО ЭКОНОМИТЬ ВРЕМЯ НА ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ФА И ДВКА

Информация на основании клинических исследований Мейерс/02-002878. Информация на основании клинических исследований препаратов: циклофосфид, доксорубин, винорелбин, преднизон, бенданустин

Наконец, эффективность лечения во многом зависит от его исполнения в срок, поэтому стоит упомянуть об имеющейся возможности проведения лечения с использованием подкожной формы Ритуксимаба, что весьма удобно для пациента, экономит время, затраченное медицинским персоналом, полностью экономически обосновано.

Ритуксимаб против ВИЧ



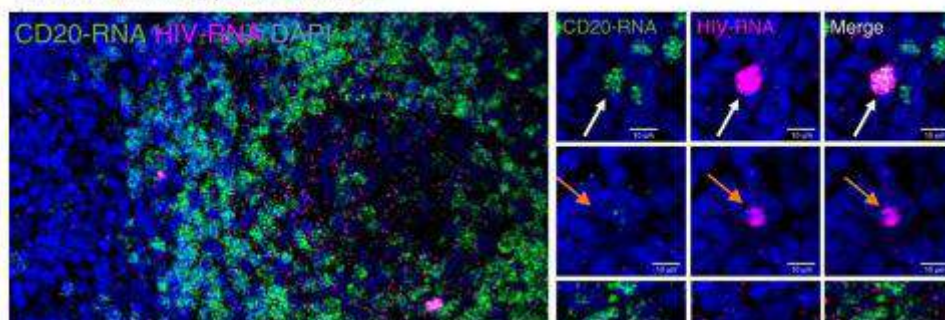
bioRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/180000>; this version posted August 16, 2018. The copyright holder for this preprint (which was not certified by peer review) is the author/funder, who has granted bioRxiv a license to display the preprint in perpetuity. It is made available under aCC-BY-NC-ND 4.0 International license.

PMCID: PMC6067668
PMD: 11020511

Expression of CD20 after viral reactivation renders HIV-reservoir cells susceptible to Rituximab

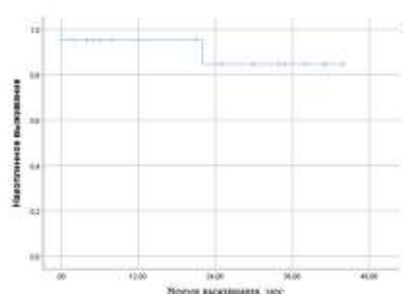
Catalina Roldán-Pérez¹, Jesús González-Exposito¹, Laura Lázaro-García¹, Antonio Astorga-Sánchez¹, Jacinto García¹, Anna Guillén-Rodríguez¹, María Martín¹, María Cordero¹, Juan Carlos Barja¹, Esteban Riera¹, María Corral¹, Ben Williams¹, María López¹, Silvana Fajó¹, Rosa Barja¹, Esther García¹, Juan Carlos¹, Maribel García¹, Víctor Gallo¹ and María J. Barja¹

— Author information — Article notes — Copyright and License information — Disclaimer



Возвращаясь к теме воздействия Ритуксимаба на вирусы, выше было упомянуто возможная активность в отношении вируса HHV-8, следует отметить, что в последнее время появляются публикации о возможном противовирусном действии МКА на сам ВИЧ. В основе этих исследований лежит изучение иммунологических характеристик Т-лимфоцитов, являющихся резервуаром для ВИЧ. На сегодняшний день ВИЧ-инфекция представляет собой неизлечимое заболевание. Постоянство резервуара ВИЧ, который не восприимчив к современной АРВТ, представляет собой один из основных барьеров для излечения ВИЧ. Действие Ритуксимаба, по мнению исследователей, обусловлено присутствием на мембране инфицированных CD4+ лимфоцитов слабой экспрессии антигена CD20.

Выживаемость пациентов с ЛХ+ВИЧ после проведенной первой линии терапии за последние годы



Период 2015-2018

Терапия ABVD,
BEACOPP-14

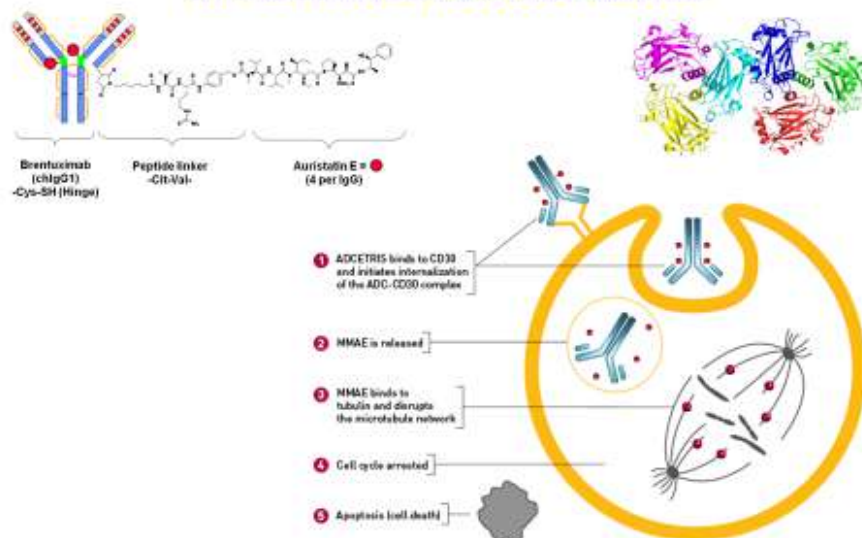
ОВ 1 год = 95%

ОВ 2 года =
86%

Данилов Немыкин В.Н., Некрасова А.В., Раисовки Е.В., 2019

Лимфома Ходжкина (ЛХ) является довольно частым вариантом ВНАО. Результаты лечения ЛХ у ВИЧ-инфицированных пациентов на фоне эффективной АРВТ и правильно подобранной профилактической терапии инфекционных осложнений представляются вполне удовлетворительными. Однако, как и в случаях без ВИЧ у 15-20% пациентов наблюдают неудачи лечения – прогрессирование на первой линии терапии или развитие рецидивов.

Брентуксимаб Ведотин механизм действия



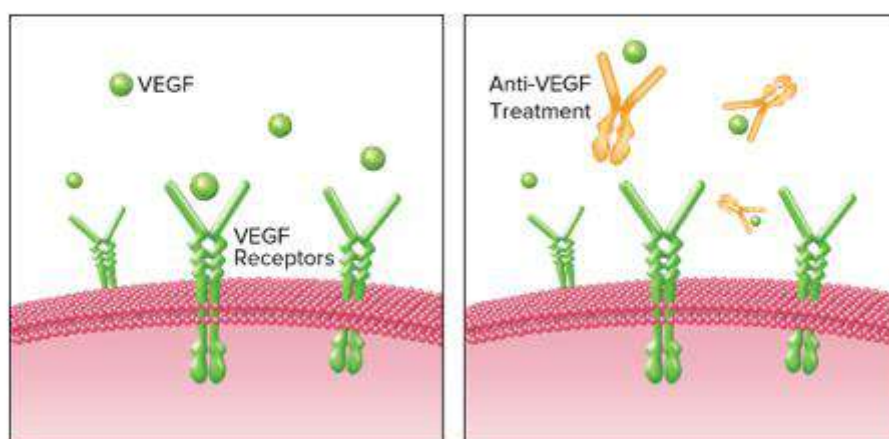
Одной из наиболее эффективных терапевтических опций, применение которой возможно даже у соматически отягощенных пациентов, является применение МКА Брентуксимаба ведотна.

Брентуксимаб при ВИЧ



Эффективность и безопасность применения препарата у первичных пациентов, инфицированных ВИЧ, доказана результатами исследования I фазы. В настоящее время проводятся исследования II фазы. Интерес представляет включение препарата в режим первой линии терапии больных ЛХ с неблагоприятным прогнозом в составе традиционной терапии ABVD, где исключают препарат блеомицин - AVD.

Бевацизумаб механизм действия



Еще одним МКА, имеющим многочисленные показания к применению в онкологии, является Бевацизумаб – анти VEGF МКА. Препарат обладает антиангиогенным действием на сосуды опухоли, имеющие структурные и функциональные отличия от нормальных сосудов. Помимо этого, оказывает прямое и опосредованное противоопухолевое действие:

подавление роста опухоли, усиление апоптоза клеток, усиление противоопухолевой защиты организма, улучшение чувствительности к химиотерапии, улучшение чувствительности к лучевой терапии.

Бевацизумаб при ВИЧ

JOURNAL OF
CLINICAL
ONCOLOGY
Official Journal of the American Society of Clinical Oncology
Home This Article Submit Search

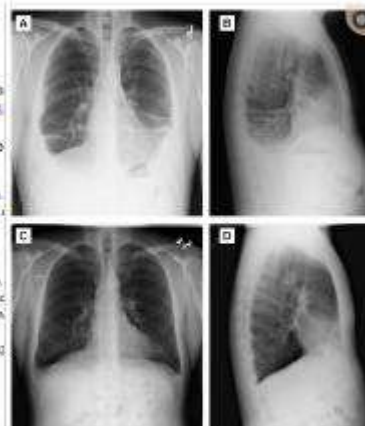
LSO Oncol 2012 May 1; 30(13): 1476-1483
Published online 2012 Mar 19; doi: 10.1200/JCO.2011.39.8883

Phase II Study of Bevacizumab in Patients With HIV-Associated Kaposi Sarcoma Receiving Antiretroviral Therapy

Thomas S. Uldrick, Kathleen M. Wyllie, Pallavi Kumar, Deirdre O'Mahony, Wendy Bernstein, Karen Almon, N. Polizzotto, Seth M. Steinberg, Stefania Pittaluga, Richard F. Little, and Robert Yarchoan, Center for Cancer Research, National Cancer Institute (NCI), Bethesda; Vickie Marshall and Denise Whitby, SAIC-Frederick, N. Frederick, MD

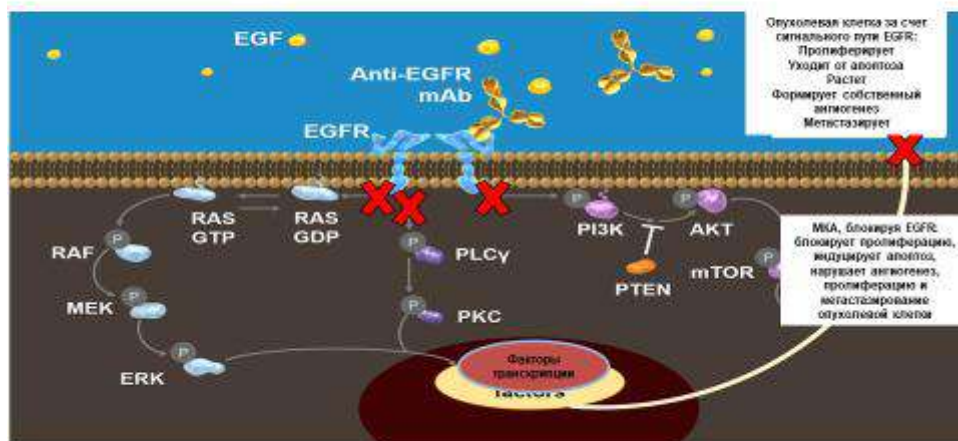
Author Information · Article notes · Copyright and License Information · Disclaimer

Corresponding author: Robert Yarchoan, MD, 10 Center Dr, Room 6N105, MSC 1868, Bethesda, MD 20892
e-mail: Robert.Yarchoan@nih.gov



Имеется опыт применения Бевацизумаба у ВИЧ-инфицированных пациентов с саркомой Капоши (СК). В исследование включались больные, ранее многократно получавшие различные варианты противоопухолевого лечения. У 19% пациентов отмечена полная ремиссия, еще у 12% установлен частичный ответ, у 56% достигнута стабилизация опухоли. Отмечено, что у одного пациента наблюдали полное разрешение двустороннего плеврита, требующего постоянной эвакуации экссудата. На основании полученных результатов в настоящее время инициированы исследования как монотерапии, так и совместного применения Бевацизумаба с химиотерапией у больных ВИЧ-ассоциированной СК на ранних этапах лечения.

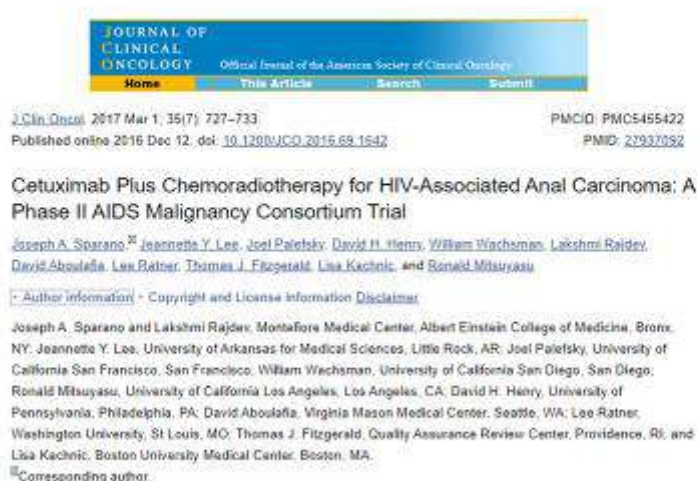
Анти-EGFR МКА Механизм действия



Seeg M, Sonikde K. *Cancer Med* 2012;14:207-14; Di Fiore F, et al. *Br J Cancer* 2010;103:1765-72
Shen W, Lo RW. *Cancer Lett* 2012;318:134-34; Leta SM, Therasia L. *J Mol Med* 2014;90:709-22

Анти –EGFR МКА, обладают антиангиогенным и прямым противоопухолевым действием, довольно широко применяются у онкологических пациентов, страдающих различными ЗНО,

Цетуксимаб при ВИЧ

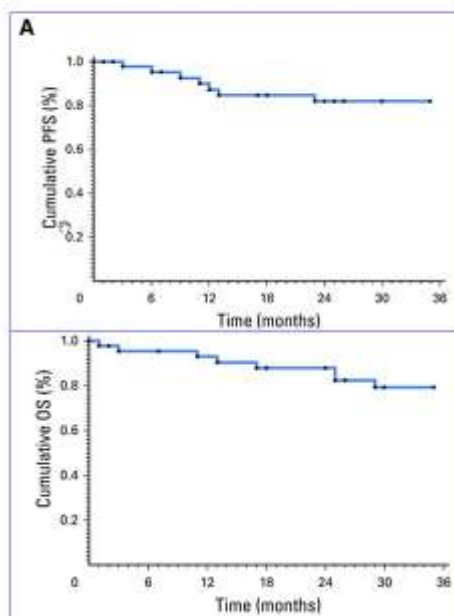


В доступной литературе обнаружено лишь одно исследование, посвященное использованию препарата Цетуксимаб в составе химиолучевой терапии рака анального канала у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Цетуксимаб при ВИЧ

**!Осложнения,
связанные с
лечением:
2 степени – 13%
3 степени- 46%
4 степени – 26%**

J Clin Oncol. 2017 Mar 1; 35(7): 727-733



Получены обнадеживающие результаты, однако отмечена довольно высокая токсичность проведенного лечения.

Противоопухолевые МКА при ВИЧ, исследований явно недостаточно!

J Chemother, 2007 Jun;19(3):343-8.

Cetuximab/targeted chemotherapy in an HIV-positive patient with metastatic colorectal cancer in the HAART era: a case report.

Beretta M¹, Martelotto F, Sironelli C, Di Benedetto F, De Rubeis N, Orso A, Bazzani A, Gotta M, Carrai E, Beretta G, Tirelli U.

⊞ Author information

¹ Division of Medical Oncology A, National Cancer Institute, Aviano, Italy.

Antivir Ther, 2015 20(7):773-7. doi: 10.33511/ATP2061. Epub 2015 Apr 16.

Raltegravir plus two nucleoside analogues as combination antiretroviral therapy in HIV-infected patients who require cancer chemotherapy.

Casado JL¹, Matsuoka J, Rafón S, Moreno A, Mado J, Rodríguez Mde.

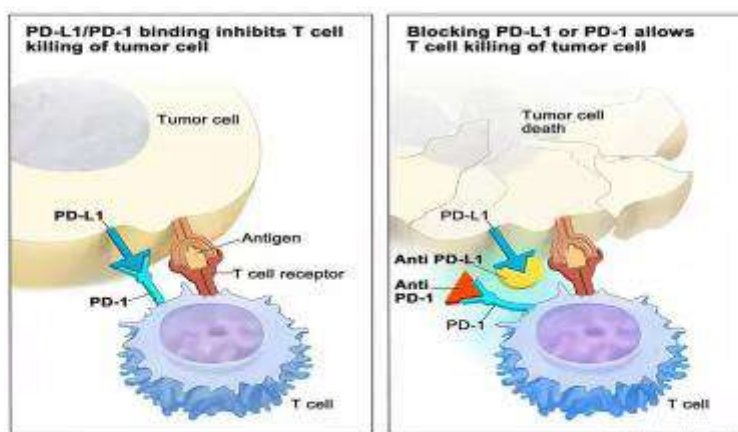
⊞ Author information

¹ Department of Infectious Diseases, Ramon y Cajal Hospital, Madrid, Spain. jose.casado@salud.madrid.org.



В целом следует отметить довольно малое количество исследований применения МКА при ЗНО у ВИЧ-инфицированных пациентов. По многим основным противоопухолевым МКА (например, трастузумаб, пертузумаб) исследования, специально проведенные в когортах ВИЧ-инфицированных онкологических больных, отсутствуют вообще.

Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа



Революционные препараты из группы ингибиторов контрольных точек иммунного ответа стремительно вошли в повседневную жизнь онколога. Высокая эффективность и хороший профиль токсичности позволяют использовать их у соматически ослабленных и отягощенных сопутствующей патологией онкологических пациентов.

Пермбролизумаб при ВИЧ



**2 пациента, генерализованная меланома+ВИЧ
1 – частичный ответ, 1- прогрессирование
Иммуноопосредованных НЯ не отмечено
Динамика уровня CD4+ клеток и вирусной нагрузки не отмечено**

Начиная с 2015 г. появляются исследования, посвященные применению иммуноонкологических препаратов у ВИЧ-позитивных пациентов. Получены первые доказательства эффективности и безопасности их применения при ВИЧ.

Ниволумаб и ВИЧ



**37 пациентов, метастатический рак анального канала,
медiana линий лечения до включения в протокол -2
3 мг/кг каждые 2 недели
ЧОО 24%
Медiana ВВП 4,1 мес
Медiana ОВ -11,5 мес
Приемлемый профиль токсичности**

Исследован препарат Ниволумаб у ВИЧ-инфицированных больных раком анального канала. Отмечен удовлетворительный профиль токсичности.

Ниволумаб при ВИЧ



Все клинические исследования иммуноонкологических препаратов неслучайно богаты ВЧК из-за опасений ухудшения контроля над ВЧК после манипулирования регуляторными элементами иммунной системы.

42 летний пациент с диагнозом Лимфома Ходжкина
1 линия терапии 6 курсов ЕРОСН
2 линия 3 курса ICE, бурное прогрессирование – тотальное поражение печени, тяжелая печеночная недостаточность
Ниволумаб 3 мг/кг каждые 2 недели
Быстрая нормализация печеночной функции
Частичный ответ по данным СКТ

Препарат оказался беспрецедентно эффективным у крайне тяжелого больного ЛХ. В этой же публикации отмечено, что ВИЧ-инфицированные пациенты не включаются в исследование новых препаратов – ингибиторов контрольных точек иммунного ответа из-за опасения потери контроля над самим ВИЧ (!).

Иммунотерапия рака при ВИЧ

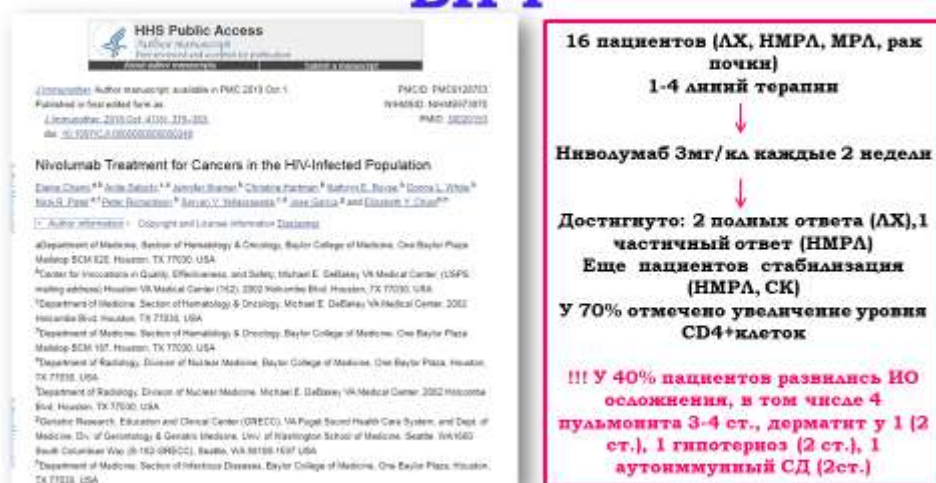


У одного пациента на фоне присутствия вируса герпеса, ассоциированного с СК, развилось АПЗ, связанное с этим вирусом

30 ВИЧ-инфицированных пациента (НХЛ, СК, вирус-неассоциированные ЗНО)
 Уровень CD4+ ≥ 100 кл/мкл
 Вирусная нагрузка менее 200 коп/мл
 Пембролизумаб 200 мг каждые 3 недели
 Приемлемый профиль токсичности (22 ИО осложнения 1-2 ст, 6-3 ст)
 Прогрессирование заболевания отмечено лишь у 8 пациентов (солдные ЗНО)
 Динамики количества CD4+ и уровней вирусной нагрузки не отмечено

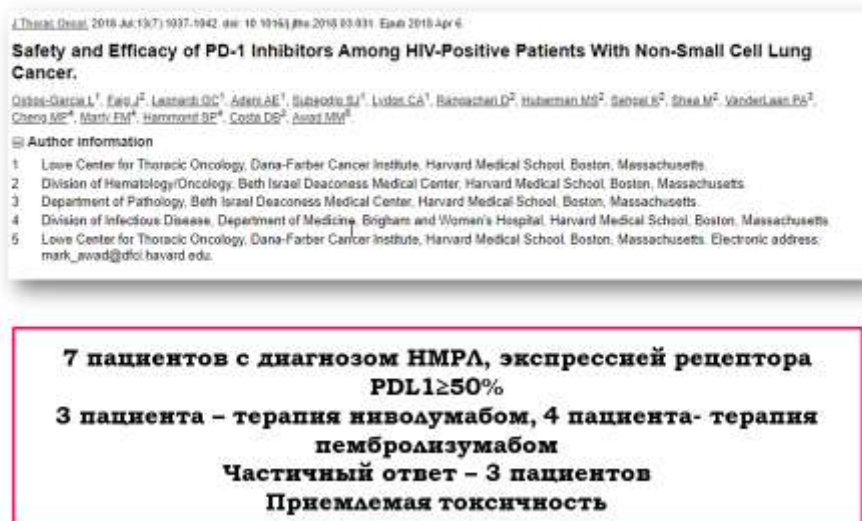
По результатам исследования отмечено важное событие – развитие лимфопролиферативного заболевания у больного с детектируемым вирусом HHV-8, возвращаясь ко второму слайду, по этой причине в настоящее время имеются рекомендации по ограничению к использованию иммуноонкологических препаратов у ВИЧ-инфицированных при обнаружении HHV-8.

Иммунотерапия рака при ВИЧ



Еще одно ретроспективное исследование, в котором авторы обратили внимание на довольно большое количество зафиксированных нежелательных явлений – 40%. Исследователи предположили, что причиной тому являются аутоиммунные процессы, связанные с ВИЧ, скрыто протекающие до начала применения ингибиторов контрольных точек иммунитета, клиническую манифестацию которых связали именно с действием этих препаратов. Поскольку подобное исследование единично, его результаты не могут быть приняты однозначно.

Иммунотерапия рака при ВИЧ



Исследование применения иммунотерапии при немелкоклеточном раке легкого в качестве одной из линий терапии.

Assessment of the Feasibility and Safety of Durvalumab for Treatment of Solid Tumors in Patients With HIV-1 Infection: The Phase 2 DURVAST Study.

Gonzalez-Cao A¹, Martin F², Quirau J³, Garcia-Cobarrubias J⁴, Brich J⁵, Bernal S⁶, Juan C⁷, de Castro J⁸, Bernal J⁹, Cristóbal-Vila L¹, Arribas J¹⁰, Martínez A¹¹, Blanco J^{12,13,14}, Pardo J¹⁵, Caballero J¹⁶, Cabello J¹⁷, Naveas J¹⁸, Provencio M¹⁴, Molina-Saiz M¹⁵, Navarro-Las Casas C¹, García M¹, Cao P^{19,16}, López CY¹⁷, Martínez-Piñero J^{10,12}, Bernal S¹².

Author information

- 1 Translational Cancer Research Unit, Instituto Oncológico Dr Rosell, Dexeus University Hospital, Barcelona, Spain.
- 2 Medical Oncology Department, Catalan Institute of Oncology (ICO), Germans Trias i Pujol Hospital, Badalona, Spain.
- 3 IrsiCaixa AIDS Research Institute, University Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain.
- 4 ICMHO, Hospital Clínic, Barcelona, Spain.
- 5 Hospital Universitario Virgen de
- 6 Hospital Universitario La Fe de
- 7 Hospital Universitario La Paz,
- 8 Consorci Sanitari de Tarragona,
- 9 Infection Biology Laboratory, U
- 10 Catalan Institution for Research
- 11 University of Vic-Central Univer
- 12 Germans Trias i Pujol Research
- 13 Alicante University Hospital, Ali
- 14 Puerta de Hierro Hospital, Madrid
- 15 Affiliated Hospital of Integrated
- 16 Department of Pharmacology, I
- 17 NanoString Technologies, Seattle

Journal of
Oncology

J. Oncol. 2019; 2019: 2989048

Published online 2019 Jan 1, doi: 10.1155/2019/2989048

PMCID: PMC6582789

PMID: 31275380

Outcomes of Programmed Cell Death Protein 1 (PD-1) and Programmed Death-Ligand 1(PD-L1) Inhibitor Therapy in HIV Patients with Advanced Cancer

Shahla Ray^{1,2}, Jameel Muzaffar², Austin Chao³, Sanjay R. Jain³, Ahmad M. Haider⁴, Marjorie Adams Curry⁵, and Christopher J. Hogler⁶

• Author information • Article notes • Copyright and License information Disclaimer

¹ Internal Medicine, Morehouse School of Medicine, Atlanta, GA, USA

² Department of Head and Neck-Endocrine Oncology, Moffitt Cancer Center, Tampa, FL, USA

³ Morehouse School of Medicine, Atlanta, GA, USA

⁴ AGCO Corporation, Atlanta, Georgia, USA

⁵ Grady Health System, Department of Pharmacy and Drug Information, Atlanta, USA

⁶ Division of Infectious Diseases, Duke University Health System, Durham VA Health Care System, Durham, NC, USA

Исследования, посвященные анти PDL1 МКА, также свидетельствуют об эффективности и благоприятном профиле токсичности.

Иммуноterapia рака при ВИЧ

Nivolumab and Ipilimumab in Treating Patients With HIV-Associated Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma or Solid Tumors That Are Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery

The safety and scientific validity of this study is the responsibility of the study sponsor and investigators. Listing a study does not mean it has been evaluated by the U.S. Federal Government. Read our [disclaimer](#) for details.

Check for updates: NCT02488881

Recruitment Status: Suspended (Closed) - Participant safety due to COVID-19 pandemic
First Posted: April 2016
Last Update Posted: April 1, 2020

Pembrolizumab in Treating Patients With HIV and Relapsed, Refractory, or Disseminated Malignant Neoplasms

The safety and scientific validity of this study is the responsibility of the study sponsor and investigators. Listing a study does not mean it has been evaluated by the U.S. Federal Government. Copy the data and general summary of clinical studies and talk to your health care provider before participating. Read our [disclaimer](#) for details.

Check for updates: NCT02020088

Recruitment Status: Recruiting
First Posted: November 4, 2015
Last Update Posted: April 15, 2020
See eligibility and locations

Treatment With Immunological Checkpoint Inhibitors of HIV-Infected Subjects With Cancer (Pembrolizumab)

The safety and scientific validity of this study is the responsibility of the study sponsor and investigators. Listing a study does not mean it has been evaluated by the U.S. Federal Government. Read our [disclaimer](#) for details.

Check for updates: NCT02318189

Recruitment Status: Completed
First Posted: December 8, 2016
Last Update Posted: January 14, 2019

Durvalumab in Solid Tumors

The safety and scientific validity of this study is the responsibility of the study sponsor and investigators. Listing a study does not mean it has been evaluated by the U.S. Federal Government. Read our [disclaimer](#) for details.

Check for updates: NCT02094296

Recruitment Status: Active, not recruiting
First Posted: March 20, 2017
Last Update Posted: November 10, 2019

Nivolumab and Ipilimumab in Treating Patients With HIV-Associated Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma or Solid Tumors That Are Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery

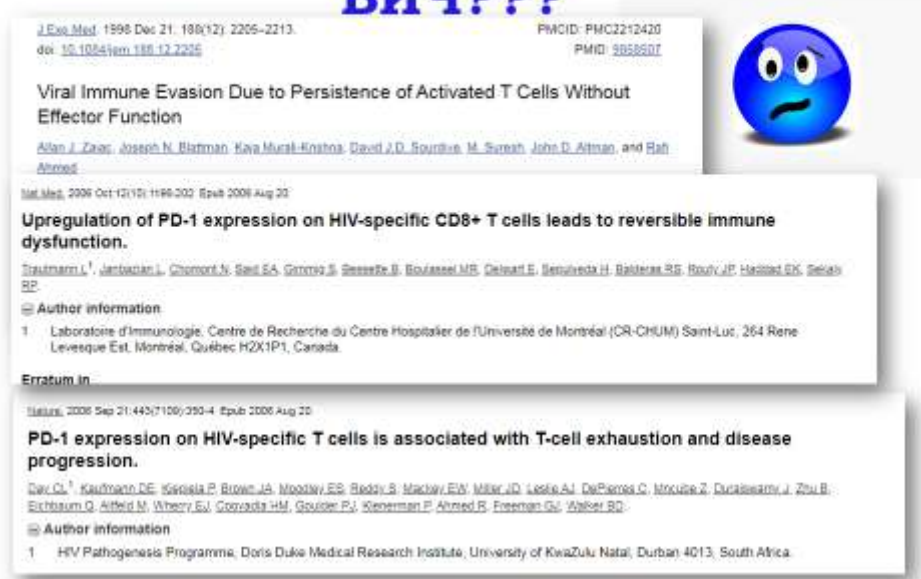
The safety and scientific validity of this study is the responsibility of the study sponsor and investigators. Listing a study does not mean it has been evaluated by the U.S. Federal Government. Read our [disclaimer](#) for details.

Check for updates: NCT02040091

Recruitment Status: Suspended (Closed) - Participant safety due to COVID-19 pandemic
First Posted: April 2016
Last Update Posted: April 1, 2020

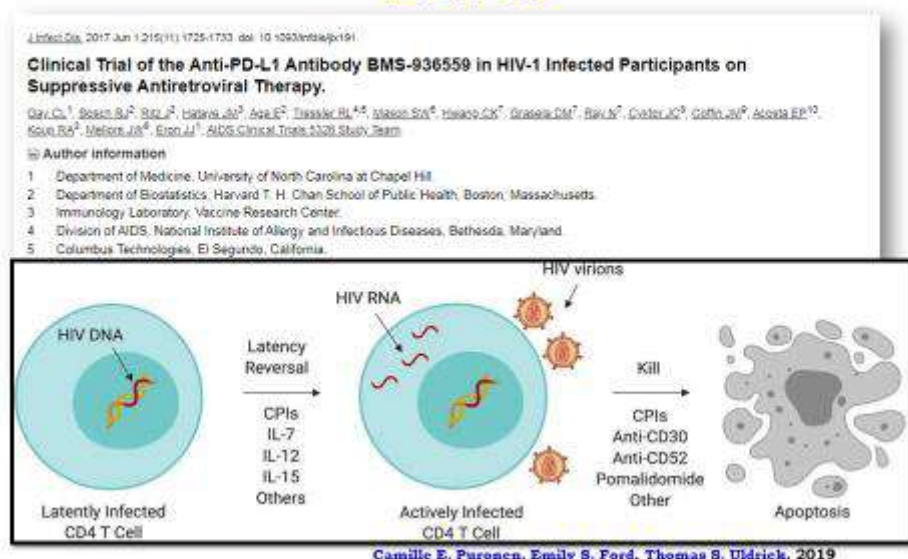
В настоящее время зарегистрировано множество других исследований, посвященных ингибиторам контрольных точек иммунитета у ВИЧ-инфицированных онкологических пациентов. Следует отметить, что данная группа МКА, в отличие от остальных, является наиболее изучаемой у этой когорты больных.

Иммунотерапия против ВИЧ???



А отдельные исследования посвящены перспективам применения иммуноонкологических препаратов в качестве средства терапии самого ВИЧ.

Иммунотерапия против ВИЧ!



В основе этого феномена лежит научно обоснованное положение о том, ВИЧ угнетает выработку CD8+ Т-клеток, при этом клетка CD8+ теряет способность передавать сигнал НК-клеткам, следствием этого является то, что апоптоз инфицированной клетки не происходит. Формируется латентный резервуар ВИЧ – это Т-лимфоциты, в которых ВИЧ не реплицируется, т. е. находится в неактивной форме, таким образом ускользает от действия АРВТ. При ВИЧ отмечено повышение экспрессии молекулы PD1 на мембране CD8+ и CD4+ Т-клеток. Действие ингибиторов контрольных точек иммунного ответа (а именно анти-PD1 МКА) приводит к пролиферации и восстановлению активности CD8 лимфоцитов, и одновременно к активации латентного вируса в инфицированной CD4+клетке.

Заключение

- Большинство онкологических ВИЧ-инфицированных пациентов могут лечиться по тем же программам, что и не ВИЧ-инфицированные, однако с обязательным соблюдением междисциплинарного подхода.
- При назначении МКА имеются нюансы:
 1. Ритуксимаб следует назначать с осторожностью пациентам с уровнем CD4+ менее 50 кл/мкл. Следует проводить полноценную профилактику и тщательный мониторинг ИО.
 2. Следует с осторожностью назначать препараты-ингибиторы контрольных точек иммунного ответа при детектируемой HHV-8 инфекции.
- Малое количество исследований таргетных препаратов и МКА в популяции ВИЧ-инфицированных онкологических пациентов. Необходимо включение этой когорты больных во все исследования по лечению ЗНО.
- Перспективно изучение влияния иммуноонкологических препаратов и МКА на течение ВИЧ.

В настоящее время ЗНО являются одной из основных причин смерти у ВИЧ-инфицированных пациентов, успех лечения целиком и полностью зависит от возможности проведения полноценных программ противоопухолевого лечения, в том числе с включением в них инновационных препаратов – МКА. Для оценки эффективности и безопасности которых необходима инициация полноценных клинических исследований.

АКТИВАТОР КЛЕТОЧНО-ОПОСРЕДОВАННОГО ИММУНИТЕТА – АЗОКИСМЕРА БРОМИД. ВОЗМОЖНОСТИ В ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ.

Гривцова Л.Ю.

МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

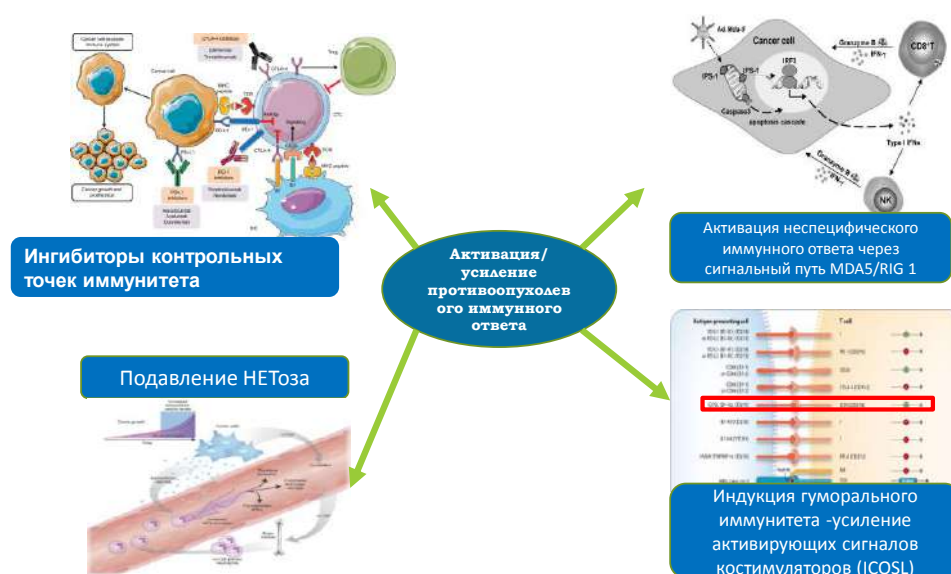
Иммунная система – это «обоюдоострый меч», способный, с одной стороны, бороться с инфекционными патогенами, а с другой - создавать аутоиммунитет. Это метафора относится к связи иммунной системы и рака – возможно как разрушение опухоли, так и парадоксально (особенно в условиях хронического воспаления) иммунная система также может способствовать и поддерживать рост злокачественной опухоли. При этом опухоль отлично противостоит лекарственному лечению, проявляя устойчивость к апоптозу и формируя иммуносупрессорное микроокружение. В ряде случаев эта блокада удачно снимается посредством ингибиторов контрольных точек иммунитета. Это был один из революционных переворотов в лечении рака, который способствовал изменению мнений относительно возможностей иммунной системы в лечении рака. К сожалению и это не дало 100% эффекта, но заставило более активно рассматривать возможность использования других механизмов иммунного ответа для преодоления иммуносупрессии, усиления апоптоза или других типов клеточной гибели.

Один из таких путей это активация иммунного ответа посредством сигнального пути активируемого цитозольными рецепторами вирусных нуклеиновых кислот. Выраженная экспрессия MDA-5, цитозольного сенсора вирусной двухцепочечной РНК, в раковых клетках запускает активацию интерферон-регулирующего фактора 3, IRF-3 и каспазы 3. что приводит к выработке IFNs I типа и активации и эффекторных функции NK клеток и / или цитотоксических Т-лимфоцитов и соответственно к эффективному уничтожению опухоли.

Другой путь изменения иммунного ответа на опухоль – блокада HETоза – то есть способности нейтрофилов формировать специфические ловушки, что согласно последним исследованиям способствует опухолевому росту. Предотвращение HETоза – возможность остановить рост, развитие и метастазирование опухоли.

И, наконец, модуляция гуморального ответа на основании экспрессии ко-стимуляторных молекул ICOS и их лигандов.

Иммуноредактирование



Pardoll, Drew M. "The Blockade of Immune Checkpoints in Cancer Immunotherapy." *Nature Reviews. Cancer* 12, no. 4 (March 22, 2012): 252–64. <https://doi.org/10.1038/nrc3239>.
Ayoub, Nehad M., Kamal M. Al-Shami, and Rami J. Yaghan. "Immunotherapy for HER2-Positive Breast Cancer: Recent Advances and Combination Therapeutic Approaches." *Breast Cancer: Targets and Therapy*. Dove Press, January 17, 2019. <https://doi.org/10.2147/BCTT.S175360>.
Yu, Xiaofei, Hongxia Wang, Xia Li, Chunqing Guo, Fang Yuan, Paul B. Fisher, and Xiang-Yang Wang. "Activation of the MDA-5-IPS-1 Viral Sensing Pathway Induces Cancer Cell Death and Type I IFN-Dependent Antitumor Immunity." *Cancer Research* 76, no. 8 (April 15, 2016): 2166–76. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-2142>.

Активация сигнальных путей RIG-I/MDA5 их специфических лигандов не только запускают противоопухолевый иммунитет через IFN-зависимую активацию эффекторных Т-клеток, но также может непосредственно вызывать апоптоз раковых клеток ИФН-независимым способом. Несмотря на общность геликазных рецепторов есть основания полагать, что именно MDA5 в большей степени активирует ИФН-независимый апоптоз

Показана избирательность влияния активирующих сигналов RIG-I/MDA5 в отношении опухоли и клеток здоровых тканей - опухолевые клетки очень чувствительны к RIG-I/MDA5-индуцированный апоптоз, тогда как клетки здоровых тканей защищены с помощью эндогенной активации Bcl-xL. Следовательно, запуск активации RIG-I/MDA5 с помощью лигандов RIG-I/MDA5 может индуцировать специфический целенаправленный апоптоз опухоли. Важно, что активация RIG-I/MDA5 опосредованной индукции апоптоза не зависит от наличия p53 мутация в опухоли и соответственно, не будет развиваться эффекта устойчивости, присущего химио-лучевому воздействию

Исследования последних десятилетий показали, что иммунный адьювант, то есть усилитель иммунного ответа полиинозин-полицитидиловая кислота [pIC] синтетическая двухцепочечная РНК запускает противоопухолевый ответ (апоптоз опухолевых клеток рака поджелудочной железы), а его химические модификаторы были способны к индукции аутофагии клеток рака (в частности злокачественной меланомы) посредством активации сигнального пути RIG 1/MDA5.

При анализе влияния 2 гриппозных вакцин «Ваксигрипп» и Гриппол+ на индукцию генов врожденного иммунитета было установлено, что отечественный иммунноадьювант Азоксимера бромид (АБ) активирует в клетках опухоли экспрессию гена кодирующего белок MDA5.

Воздействие АБ на MDA5 было продемонстрировано в работе Соколова Т.М., Вакцины "Гриппол" и "Ваксигрип" активаторы экспрессии генов системы врожденного иммунитета в клетках острой моноцитарной лейкемии ТНР1-. Евразийский Союз Ученых. 2016. №5-4 (26).

При этом Азоксимера бромид обладает иммуномодулирующим, антиоксидантным, детоксицирующим, мембранопротекторным и хелатирующим фармакологическими эффектами.

Иммуномодулирующая активность препарата Азоксимепра Бромид (коммерческое наименование Полиоксидоний) обусловлена воздействием на фагоцитирующие клетки, естественные киллеры и стимуляцией антителообразования.

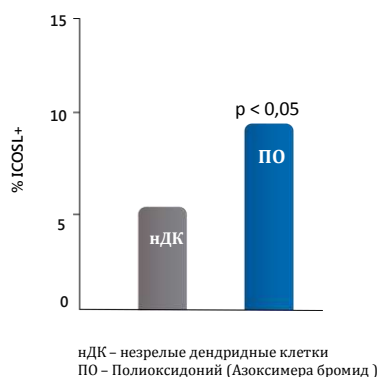
Мембранопротекторные свойства препарата обеспечивают защиту клеток от повреждающего воздействия ряда токсических веществ. Сочетание иммуномодулирующих, антиоксидантных и детоксицирующих свойств делает препарат Полиоксидоний® одним из эффективных иммуномодулирующих средств с противовоспалительной активностью и как уже отмечено выше АБ существенно повышает экспрессию цитозольного белка MDA5.

Индукцируемая костимуляторная молекула (ICOS), входящая в семейство костимулирующих молекул CD28 является идеальной мишенью для модификации опосредованных Т-клетками иммунных ответов. ICOS гиперэкспрессируется в Т-клетках герминальных центров фолликулов и участвует во взаимодействиях Т: В-клеток. ICOS важна как для активации Т-хелперов и первого и второго типа, а также для осуществления эффекторной функции, это определяет огромную роль ICOS в формировании и поддержании гуморального иммунитета.

В отчете «Исследование действия вакцины «Гриппол Квадтивалент» на функциональные свойства дендритных клеток» показано, что АБ усиливает экспрессию костимулирующей молекулы ICOSL, играющей важную роль в гуморальном иммунном ответе, что может увеличивать способность дендритных клеток стимулировать созревание фолликулярных Т-лимфоцитов хелперов

Азоксимера бромид повышает экспрессию ICOSL (CD275)

Влияние Азоксимера бромид на уровень экспрессии ICOSL на ДК



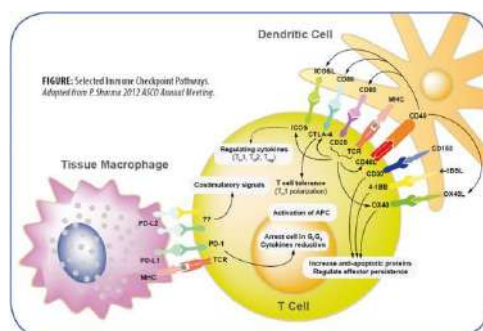
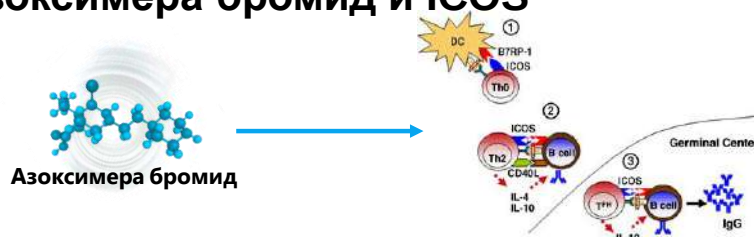
Дизайн исследования:

Из крови здоровых доноров выделили мононуклеарные клетки. Выделили моноциты. Добавили ИЛ-4 и ГМ-КСФ. Добавляли исследуемые вещества после чего оценивали экспрессию ICOSL.

Азоксимера бромид повышает экспрессию ICOSL в 1,7 раза, что увеличивает способность дендритных клеток стимулировать созревание фолликулярных Т-лимфоцитов хелперов

Талаев В.Ю., Заиченко И.Е., Талаева М.В., Воронина Е.В., и Бабайкина О.Н. «Отчет. Исследование действия вакцины „Гриппол Квадριвалент“ на функциональные свойства дендритных клеток». Исследовательский центр ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н.Блохиной Роспотребнадзора, 2018 г.

Азоксимера бромид и ICOS



Показано, что азоксимера бромид приводит высвобождению цитокинов типа Th2, включая Интерлейкин-5 (IL-5), который способствует стимуляции В-клеток и образованию антител

Антитела связываются с опухолевыми клетками, после чего те уничтожаются NK-клетками посредством антитело-зависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности

Талаев В.Ю., Заиченко И.Е., Талаева М.В., Воронина Е.В., и Бабайкина О.Н. «Отчет. Исследование действия вакцины „Гриппол Квадριвалент“ на функциональные свойства дендритных клеток». Исследовательский центр ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н.Блохиной Роспотребнадзора, 2018 г.
Talalayev. Low-dose influenza vaccine Grippol Quadριvalent with adjuvant Polyoxidoanion induces a T helper-2 mediated humoral immune response and increases NK cell activity in mice
Wang, Wei, Amy K. Erbe, Jacquelyn A. Hank, Zachary S. Morris, и Paul M. Sondel. «NK Cell-Mediated Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity in Cancer Immunotherapy». Frontiers in Immunology 6 (27 июля 2015 г.). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00368>.

Важный механизм иммунной защиты - НЕТоз – способность особой фракции нейтрофилов – нейтрофилов низкой плотности формировать внеклеточные нейтрофильные ловушки. Примечательно, что опухолевые клетки индуцируют НЕТоз, тем самым усиливая вероятность развития метастазов, ишемии, опухоль ассоциированных тромбозов и развитию отдаленных рецидивов. Недавние исследования, проведенные в ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России показали, что азоксимера бромид подавляет способность нейтрофилов формировать НВЛ и повышает активность фагоцитов.

Азоксимера бромид подавляет НЕТоз

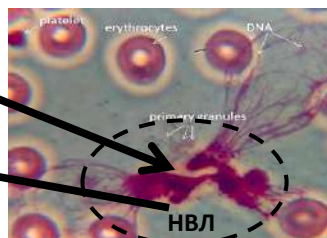
Нейтрофилы низкой плотности

Метастатическая болезнь

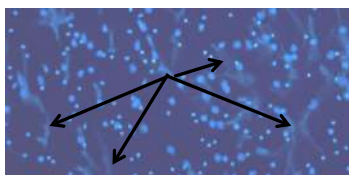
Отдаленные рецидивы

Ишемия

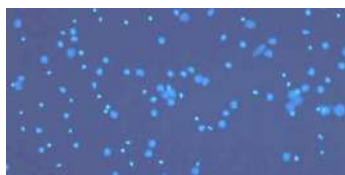
Опухоль-ассоциированные тромбозы



Азоксимера бромид подавляет формирование НВЛ и повышает активность фагоцитоза



А. Нейтрофилы, стимулированные ФМА. Активно формируют нейтрофильные внеклеточные сети.



В. Нейтрофилы прединкубированные с Азоксимера бромид в течение 1 часа, а затем стимулированные ФМА

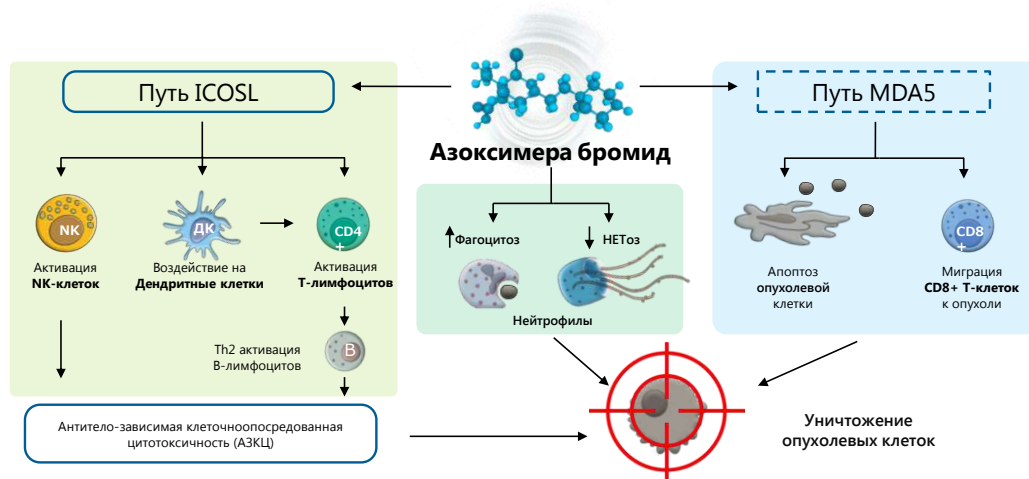
Пинегин, Б. В., Ю. А. Дагиль, Н. В. Воробьева, и М. В. Пашенков. «Влияние азоксимера бромида на формирование внеклеточных нейтрофильных ловушек». РМЖ 27, вып. 1–2 (2019 г.): 42–46.

Таким образом, Азоксимера бромид обладает комплексным действием на иммунную систему:

- Повышает экспрессию **ICOSL в 1,7 раза**, что **увеличивает способность** дендритных клеток стимулировать созревание фолликулярных Т-лимфоцитов хелперов
- Воздействует на MDA5, что приводит к стимуляции апоптоза опухолевых клеток
- Усиливает фагоцитоз и
- Снижает НЕТоз

Эти свойства АБ в совокупности приводят к комплексному противоопухолевому действию препарата.

Механизм действия азоксимера бромида



Основой механизма действия азоксимера бромида является прямое воздействие на фагоцитирующие клетки и естественные киллеры, а также стимуляция антителообразования, синтеза интерферона-альфа и интерферона-гамма

Alexia C. (2019) Polyoxidonium® Activates Cytotoxic Lymphocyte Responses Through Dendritic Cell Maturation: Clinical Effects in Breast Cancer. *Front. Immunol.* 10:2693. doi: 10.3389/fimmu.2019.02693. Пашенкова М. В., ФГБУ ТНЦ «Институт иммунологии» ФМБА
Талаев В.Ю., Занченко И.Е., Талаева М.В., Воронина Е.В., и Бабайкина О.Н. «Отчет. Исследование действия вакцины „Гриппол Квадриявалент“ на функциональные свойства дендритных клеток.» Исследовательский центр ФБУН ННИИЗМ им. академика И.Н.Блокиной Роспотребнадзора, 2018 г.
Соколова Татьяна Михайловна, Полосков Владислав Васильевич, и Шувалов Александр Николаевич. «Вакцины „Гриппол“ и „Ваксигрип“ активаторы экспрессии генов системы врожденного иммунитета в клетках острой моноцитарной лейкемии THP1.» *Евразийский Союз Ученых*, вып. 5-4 (26) (2016 г.).
Wang, Wei, Amy K. Erbe, Jacquelyn A. Hank, Zachary S. Morris, and Paul M. Sondel. «NK Cell-Mediated Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity in Cancer Immunotherapy». *Frontiers in Immunology* 6 (27 июля 2015 г.). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00368>.

На первых этапах в клинической онкологической практике Азоксимера бромид применялся в составе комплексного лечения с целью снижения побочных эффектов химиолучевой терапии, коррекции иммунитета и улучшения качества жизни онкологических больных

Азоксимера бромид в онкологии

показания в онкологии

Азоксимера бромид показан для лечения злокачественных опухолей у взрослых
(в комплексной терапии)

ПОСЛЕ химио- и лучевой терапии, хирургического удаления опухоли

Для профилактики иммунодепрессивного влияния опухоли, для коррекции иммунодефицита.
Показано длительное применение

Парентерально (внутримышечно или внутривенно): препарат назначают **взрослым с 18 лет** в дозах 6-12 мг 1 раз в сутки ежедневно, через день или 1-2 раза в неделю в зависимости от диагноза и тяжести заболевания.

ДО и НА ФОНЕ химиотерапии

Для снижения иммунодепрессивного, гепато- и нефротоксического действия химиотерапевтических средств

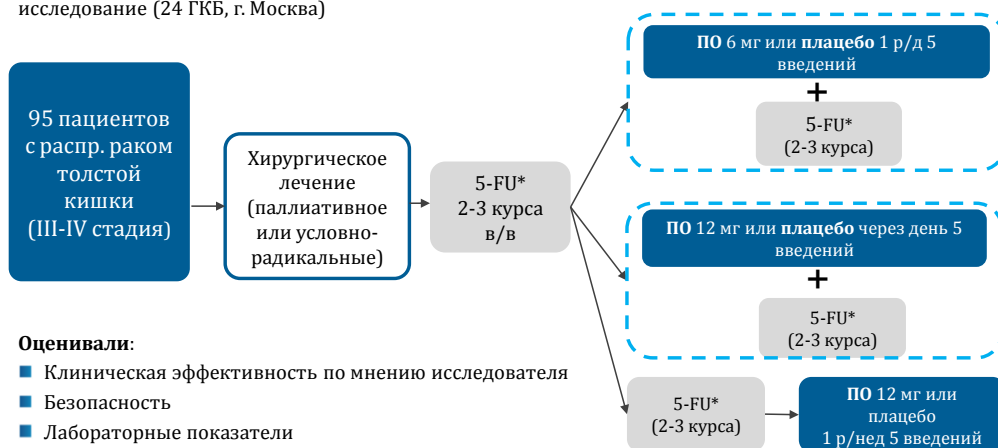
Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата
Полиоксидоний®. Регистрационный номер: P N002935/02

Одно из первых клинических исследований - Клиническое исследование препарата Полиоксидоний® для инъекций 6 мг у больных с распространенными формами рака толстой

кишки. Фаза II, 1996 г. Дизайн исследования: двойное слепое плацебо-контролируемое. В исследовании приняли участие 95 пациентов с распространенными формами рака толстой кишки (III-IV стадия заболевания), перенесшие паллиативные или условно-радикальные операции по поводу данной патологии. Основная группа (46 пациентов) получала стандартную терапию и Полиоксидоний в виде раствора для инъекций. В исследовании применяли невысокие дозы цитостатиков, в связи с чем не отмечено побочных реакций при применении комбинированной химиотерапии во всех группах больных.

Рак прямой кишки III-IV ст. Двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование II фазы

Двойное-слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование (24 ГКБ, г. Москва)

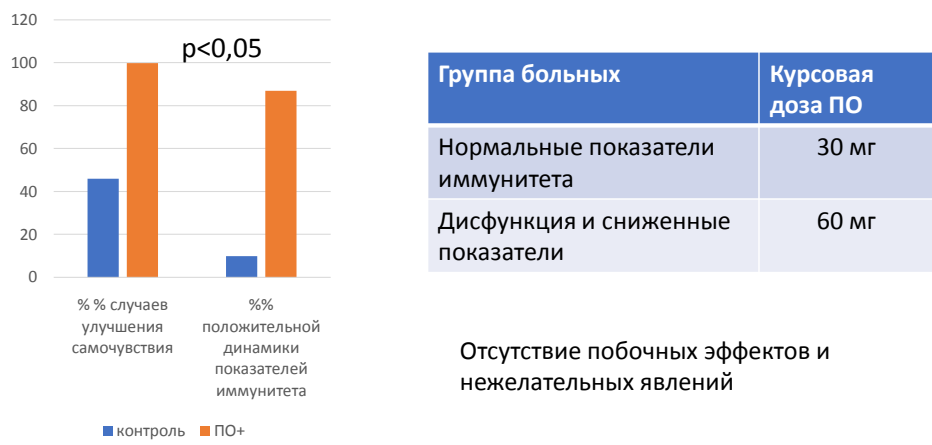


*5-FU - 5-фторурацил

Марчук Е.В. Отчет о второй фазе клинических испытаний препарата Полиоксидоний у больных с распространенными формами рака толстой кишки. Москва, 1996 г

В ходе исследования зафиксировано существенное улучшение качества жизни больных и нормализация показателей клеточного иммунитета

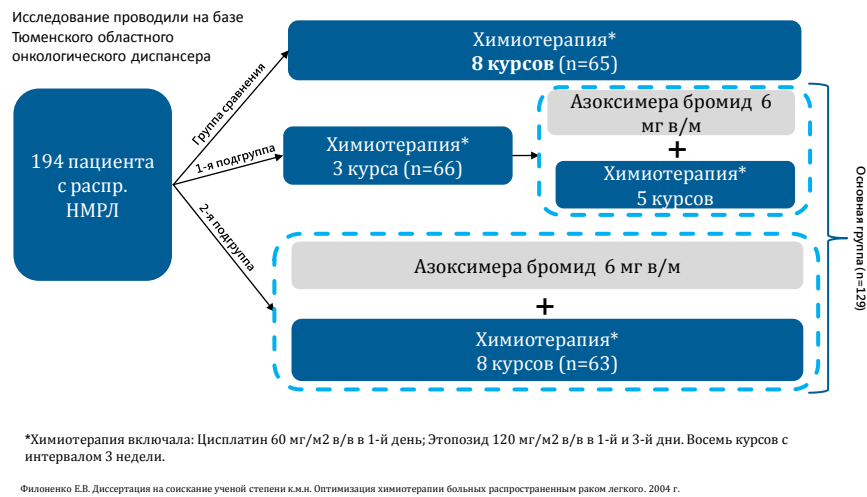
Рак прямой кишки III-IV ст. Двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование II фазы



Марчук Е.В. Отчет о второй фазе клинических испытаний препарата Полиоксидоний у больных с распространенными формами рака толстой кишки. Москва, 1996 г.

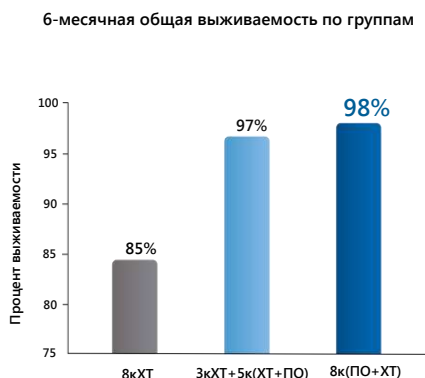
На достаточно большой когорте оценена клиническая значимость АБ у больных с распространенным немелкоклеточным раком легкого и локализованным раком легкого.

Применение азоксимера бромида у пациентов с распространенным НМРЛ



При этом установлено достоверное увеличение общей выживаемости в группах больных распространенным НМРЛ, получивших Азоксимера Бромид.

Выживаемость пациентов с НМРЛ разных групп терапии



- Выживаемость в группе 8 курсов ПО+ХТ составила **98% и была достоверно выше**, чем в группе сравнения
- В подгруппе 8к(ПО+ХТ) было зарегистрировано меньшее число осложнений на фоне химиотерапии по сравнению с подгруппой 3кХТ+5к(ХТ+ПО) и контролем
- Применение Азоксимера бромиды при химиотерапии способствует сокращению частоты и снижению тяжести течения инфекционных осложнений

Филоненко Е.В. Диссертация на соискание ученой степени к.м.н. Оптимизация химиотерапии больных распространенным раком легкого. 2004 г.

А в случае локализованного рака легкого отмечена нормализация показателей иммунной системы.

Лабораторное иммунологическое исследование в п/о периоде рака легкого

Исследуемый показатель	Группа с ПО (n=71)	Группа сравнения (n=66)	P	Здоровые доноры
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	7,41±0,76	9,87±0,93*	<0,5	6,00±0,80
Лимфоциты, %	33,50±2,83	12,20±2,31*	<0,5	33,00±1,60
Лимфоциты, $10^9/\text{л}$	2,23±0,31	1,63±0,32	<0,5	2,00±0,12
CD3 ⁺ , %	57,03±4,21	48,32±5,35*	>0,5	60,0±3,20
CD3 ⁺ , $10^9/\text{л}$	1,03±0,27	0,82±0,14*	>0,5	1,30±0,11
CD4 ⁺ , %	27,51±6,84	26,23±4,30*	>0,5	40,0±2,80
CD4 ⁺ , $10^9/\text{л}$	0,54±0,06	0,35±0,07*	<0,5	1,00±0,10
CD8 ⁺ , %	26,55±3,25	16,35±2,50*	<0,5	25,00±2,40
CD8 ⁺ , $10^9/\text{л}$	0,50±0,08	0,29±0,06*	<0,5	0,50±0,06
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,55±0,05	1,52±0,03	>0,5	2,00±0,50
CD56 ⁺ , %	31,5±4,3	8,66±2,16*	<0,5	16,00±1,80

p<0,05 - достоверные различия с группой сравнения

На фоне терапии Азоксимера бромидом у пациентов 1-й подгруппы на 14-17-е сутки отмечалось **восстановление относительного и абсолютного содержания лимфоцитов**.

Абсолютное число Т-хелперов повысилось на **35,2%**, (p<0,05).

Абсолютное содержание цитотоксических Т-лимфоцитов увеличилось на **42,0%**, (p<0,05)

Относительный показатель CD8⁺ возрос на 38,4%, (p<0,05)

Чернецова Л.Ф. Диссертация на соискание ученой степени д.м.н. Иммунореактивность онкологических больных и принципы иммунокорригирующей терапии при хирургическом лечении опухолевых заболеваний. 2006 г.

Кроме того отмечено существенное снижение частоты гнойно-септических осложнений и самое важное – у больных получавших полиоксидоний частота выявления метастазов через 12 месяцев оказалась в 2,6 раза ниже в сравнении с контрольной группой.

Частота метастазирования у пациентов с раком легкого



В группе с Азоксимера бромидом частота метастазирования была в **2,6 раза меньше** относительно группы сравнения

Кроме того, зафиксирована достоверно меньшая, ($p < 0,05$) частота гнойно-септических осложнений в послеоперационном периоде.

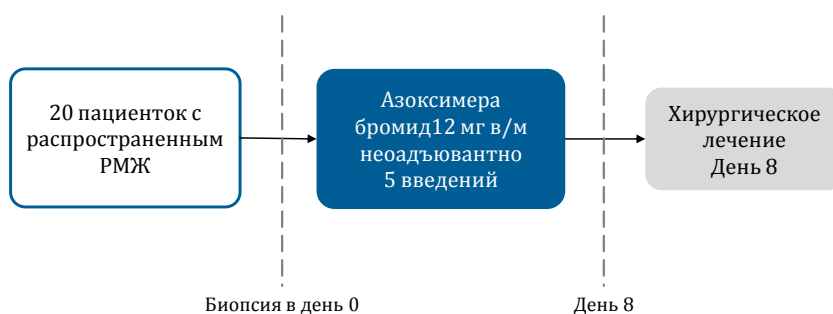
* $p < 0,05$, достоверная разница группы Полиоксидония, по сравнению с группой сравнения

Чернецова Л.Ф. Диссертация на соискание ученой степени д.м.н. Иммунореактивность онкологических больных и принципы иммунокорригирующей терапии при хирургическом лечении опухолевых заболеваний. 2006 г.

Очень интересное международное исследование по оценке влияния Азоксимера бромида на рак молочной железы проведено в ФГБУ «НМИЦ онкологии» им. Н.Н. Блохина

Применение азоксимера бромида у пациенток с распространенным РМЖ

Международное исследование (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, Россия; Институт регенеративной медицины и биотерапии (IRMB), Национальный институт здравоохранения и медицинских исследований (INSERM), Монпелье, Франция), 2019г.



Alexia C, Cren M, Louis-Plence P, Vo D-N, El Ahmadi Y, Dufourcq-Lopez E, Lu Z-Y, Hernandez J, Shamilov F, Chernysheva O, Vasilieva M, Vorotnikov I, Vishnevskaya Y, Tupitsyn N, Rossi J-F and Villalba M (2019) Polyoxidonium® Activates Cytotoxic Lymphocyte Responses Through Dendritic Cell Maturation: Clinical Effects in Breast Cancer. Front. Immunol. 10:2693. doi: 10.3389/fimmu.2019.02693; Воротников Игорь et al. "Критерии эффективности неoadъювантной иммуномодулирующей терапии Полиоксидонием, у больных раком молочной железы (предварительные результаты)." (2014).
Ф. А. Шамилов et al., "Полиоксидоний в предоперационном лечении рака молочной железы. Полная регрессия опухоли в процессе неoadъювантной иммунотерапии," *Haematopoiesis immunology* 13, no. 1 (2015): 101–12.

Клинические характеристики пациенток с РМЖ

Гистологическое строение опухоли



В исследование были включены 20 пациенток с различной распространенностью опухолевого процесса

TNM классификация опухоли

T	T1	1
	T2	19
N	N0	6
	N1	7
	N2	7
	N3	0
M	M0	20

Alexia C, Cren M, Louis-Plence P, Vo D-N, El Ahmadi Y, Dufourcq-Lopez E, Lu Z-Y, Hernandez J, Shamilov F, Chernysheva O, Vasilieva M, Vorotnikov I, Vishnevskaya Y, Tupitsyn N, Rossi J-F and Villalba M (2019) Polyoxidonium® Activates Cytotoxic Lymphocyte Responses Through Dendritic Cell Maturation: Clinical Effects in Breast Cancer. Front. Immunol. 10:2693. doi: 10.3389/fimmu.2019.02693; Воротников Игорь et al. "Критерии эффективности неoadьювантной иммуномодулирующей терапии Полиоксидонием у больных раком молочной железы (предварительные результаты)." (2014).
Ф. А. Шамилов et al., "Полиоксидоний в предоперационном лечении рака молочной железы. Полная регрессия опухоли в процессе неoadьювантной иммунотерапии," *Haematopoiesis immunology* 13, no. 1 (2015): 101–12.

В результате данного исследования лечебный патоморфоз различной степени зафиксирован в 30% случаев. А у одной больной установлена 4 степень патоморфоза.

Лечебный патоморфоз был зафиксирован у 30% пациенток после терапии азоксимера бромидом

Пациент	Стадия	pT	N	Патоморфоз
1	IIb	2	1	4
2	IIIa	2	2	1
3	IIIa	2	1	1
4	IIb	2	0	2
5	I	1	0	1
6	IIIa	2	2	2

Лечебный патоморфоз был зафиксирован у 6 из 20 пациенток (30%)

Степени лечебного патоморфоза:

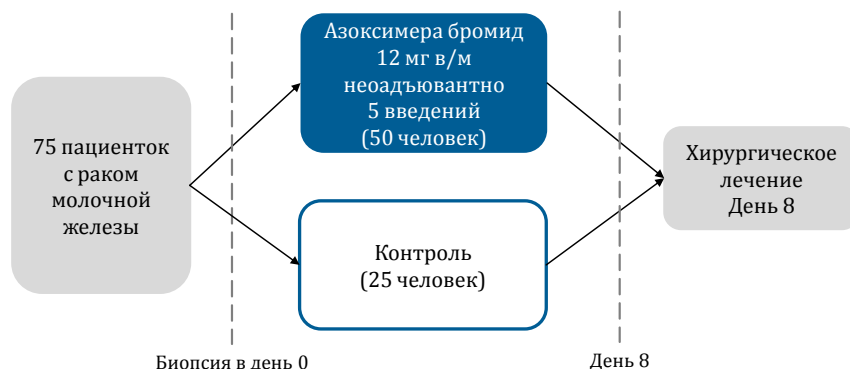
- 1 – структура опухоли сохранена, выявляется полиморфизм и дистрофия (сохранено более 50% опухолевой паренхимы)
- 2 – очаговое изменение паренхимы опухоли (сохранено 20–50% опухолевой паренхимы)
- 3 – структура опухоли резко нарушена за счет фиброзного замещения или обширного некроза, а также круглоклеточной инфильтрации (сохранено до 20% паренхимы опухоли в виде отдельных очагов)
- 4 – полное исчезновение клеток паренхимы опухоли

Alexia C, Cren M, Louis-Plence P, Vo D-N, El Ahmadi Y, Dufourcq-Lopez E, Lu Z-Y, Hernandez J, Shamilov F, Chernysheva O, Vasilieva M, Vorotnikov I, Vishnevskaya Y, Tupitsyn N, Rossi J-F and Villalba M (2019) Polyoxidonium® Activates Cytotoxic Lymphocyte Responses Through Dendritic Cell Maturation: Clinical Effects in Breast Cancer. Front. Immunol. 10:2693. doi: 10.3389/fimmu.2019.02693; Воротников Игорь et al. "Критерии эффективности неoadьювантной иммуномодулирующей терапии Полиоксидонием у больных раком молочной железы (предварительные результаты)." (2014).
Ф. А. Шамилов et al., "Полиоксидоний в предоперационном лечении рака молочной железы. Полная регрессия опухоли в процессе неoadьювантной иммунотерапии," *Haematopoiesis immunology* 13, no. 1 (2015): 101–12.

Данное исследование послужило толчком к изучению применения полиоксидония у больных операбельным раком молочной железы в неoadьювантном режиме.

Применение азоксимера бромид в неоадьювантном режиме у пациенток с РМЖ

Воронежский областной клинический онкологический диспансер, 2018г.



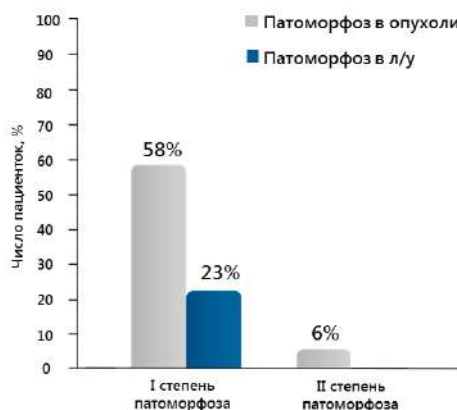
ПЕТРОВАКС

Васильева М.М., И.П. Мошуров, Л.Ю. Гривцова, Н.Н. Тулицын, Н.А. Козлов, М.Б. Васильев «Влияние иммуноадьювантов на течение рака молочной железы у больных с операбельным раком молочной железы», // Опухоли женской репродуктивной системы. Том 14, №4, 2018.

Такой режим применения Азоксимера бромид позволил получить лечебный патоморфоз I степени в опухоли у 58% больных и у 23% больных в лимфатических узлах.

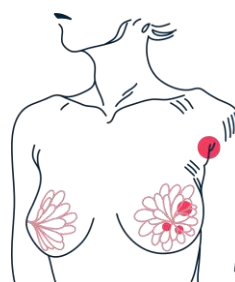
Лечебный патоморфоз на фоне терапии азоксимера бромидом

Патоморфоз в опухоли и в лимфатических узлах в группе с Азоксимера бромидом



В группе с Азоксимера бромидом лечебный патоморфоз наблюдался:

- в опухоли у 64% (32 из 50 пациенток)
- в л/у – у 23% (5 из 22 пациенток)



Васильева М.М., И.П. Мошуров, Л.Ю. Гривцова, Н.Н. Тулицын, Н.А. Козлов, М.Б. Васильев «Влияние иммуноадьювантов на течение рака молочной железы у больных с операбельным раком молочной железы», // Опухоли женской репродуктивной системы. Том 14, №4, 2018.
Грабовой А.Н., Гистологическая оценка ответа опухоли на химио-/лучевую терапию. Экспериментальные исследования, онкоморфология, онкоиммунология 2012;6(2):38–143.

Исследование безопасности применения Азоксимера Бромид проведено и в Европейском Союзе у 502 больных из 15 исследовательских центров. Данное исследование завершено и профиль безопасности препарата подтвержден у всех больных, включенных в исследование.

Исследование безопасности PASS (Post Authorisation Safety Study)

Многоцентровое проспективное открытое неинтервенционное пострегистрационного исследования безопасности в Европейском Союзе (Словакия).

Завершено в 2017 году

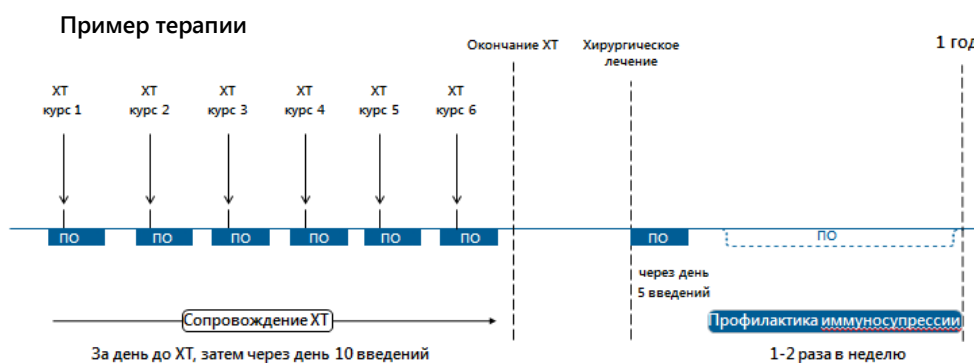
- ❖ Исследование безопасности в/м применения препарата Азоксимера бромид у взрослых пациентов (18-85 лет) в стандартной медицинской практике.
- ❖ 502 пациента в 15 исследовательских центрах
- ❖ 90 % пациентов отметили улучшение состояния во время лечения
- ❖ профиль безопасности был подтвержден у всех категорий пациентов.



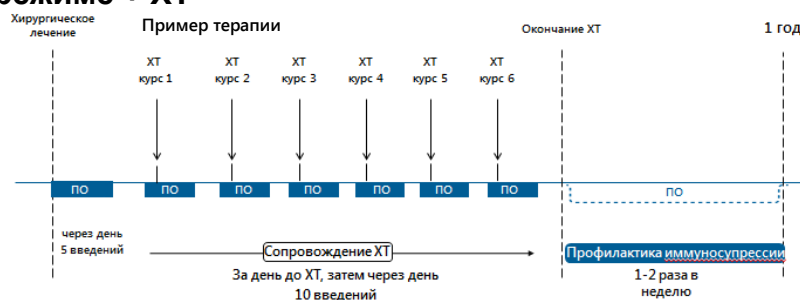
Pružinec, Peter, Natalia Chirun, Audrius Sveikata. «The Safety Profile of Polyoxidonium in Daily Practice: Results from Postauthorization Safety Study in Slovakia». *Immunotherapy* 10, 2 (2018) r.): 131–37. <https://doi.org/10.2217/imm-2017-0116>.

Суммация всех проведенных клинических исследований позволила разработать схемы применения Азоксимера бромида в онкологической практике. Как неоадьювантном режиме, так и после хирургического этапа лечения онкологического больного, что отражено в инструкции к применению препарата.

Применение Азоксимера бромида в неоадьювантном режиме + ХТ с хирургическим лечением



Применение азоксимера бромида в адъювантном режиме + ХТ



Применение азоксимера бромида в адъювантном режиме



Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Полиоксидоний®. Регистрационный номер: Р N002935/02

Таким образом, к сегодняшнему дню накоплен большой и научный и клинический материал, позволяющий рассматривать Азоксимера Бромид как перспективный противоопухолевый препарат

ИММУНОТЕРАПИЯ АКТИВИРОВАННЫМИ IN VITRO АЛЛОГЕННЫМИ ЛИМФОЦИТАМИ В СОСТАВЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНОЙ МЕЛАНОМОЙ КОЖИ (КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР)

**Быкова Е.А., Абакушина Е.В., Пасова И.А., Силантьева Н.К., Усачева А.Ю.,
Гривцова Л.Ю., Фалалева Н.А.**

Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Введение.

Меланома – злокачественная опухоль нейрозктодермального происхождения, которая развивается из трансформированных меланоцитов, расположенных преимущественно в коже [1]. В России за 10 лет (с 2008 по 2018 гг.) заболеваемость меланомой кожи (МК) увеличилась с 42,7 до 64,1 на 100 000 населения. В 2018 году в России МК заболели 11258 человека [2]. Меланома характеризуется весьма агрессивным течением [1].

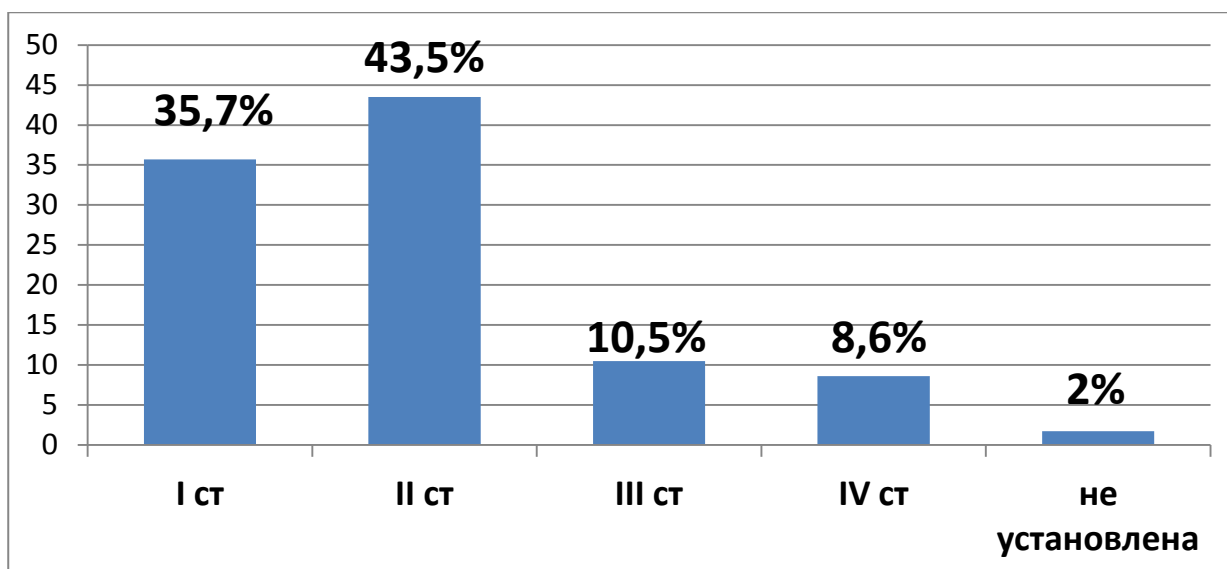


Рисунок 1. Распределение больных меланомой кожи по стадиям на 2018 г.

Наиболее важным прогностическим фактором для МК является толщина первичной опухоли (по Бреслоу), изъязвление опухоли, скорость митоза, пол, возраст и сывороточный уровень лактатдегидрогеназы [1]. Несмотря на радикально проведенное лечение на начальных стадиях заболевания, возможен возврат болезни. При анализе выживаемости у пациентов в Европе было показано, что 5летняя общая выживаемость при I ст близка к 100%, а при IV ст соответствует 9-28%. При этом 5 летняя безрецидивная при II стадии =56%, а при III ст 28-44% [3].



Рисунок 2. Лечебная тактика в соответствии с клиническими рекомендациями МЗ РФ

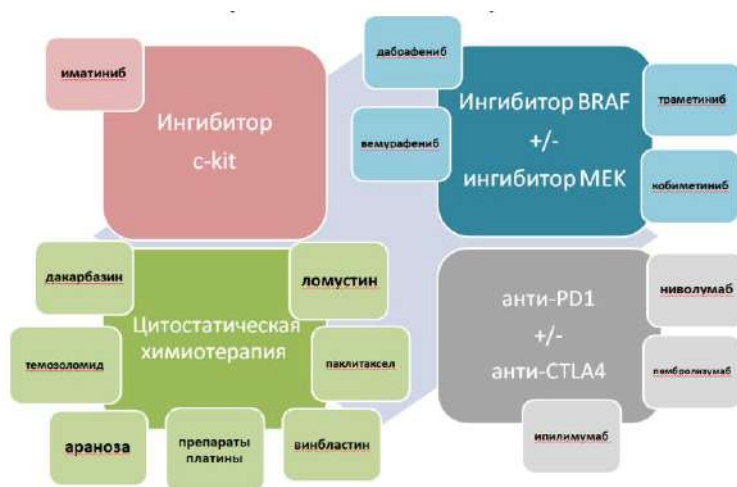


Рисунок 3. Лекарственная терапия

Клинический пример.

Пациентка П., 1961 г.р.

Диагноз: Меланома кожи левой ушной раковины pT3aN0M0, IIa ст. Радикальное хирургическое лечение от 10.2016г



Рисунок 4.

В сентябре 2018г ухудшение общего состояния больной, отмечается лихорадка, одышка, кашель. По данным КТ установлен пульмонит и пневмония левого легкого. Прекращена терапия пембролизумабом и начаты глюкокортикостероиды (ГКС), антибактериальные и противогрибковые средства.

Положительная динамика отмечена в декабре месяце, отмена ГКС. Возобновлена терапия Пембролизумабом в январе 2019г.

При контрольном обследовании от февраля 2019г - зарегистрировано прогрессирование заболевания. Проведен 1 курс ХТ в режиме Кабоплатин+Паклитаксел.

Вновь развитие левосторонней очаговой пневмонии от апреля. Начаты АБ и противогрибковые препараты.

На консилиуме решено начать проведение адоптивной иммунотерапии активированными ин витро цитотоксическими лимфоцитами (АИТ). В МРНЦ им А.Ф. Цыба с 2013 г активно применяется данный метод. Для реализации терапии берется периферическая кровь пациента/донора, выделяются лимфоциты и активируются при помощи ИЛ 2 и 15. Основные субпопуляции лимфоцитов (NK/Т/NKT- клетки) при культивировании активно пролиферируют и продуцируют большое количество цитокинов. Далее они подвергаются аликвотированию и вводятся внутривожно по схеме. В организме человека запускается каскад иммунологических реакций, направленных на восстановление функционирования иммунной системы и усиление противоопухолевого ответа.

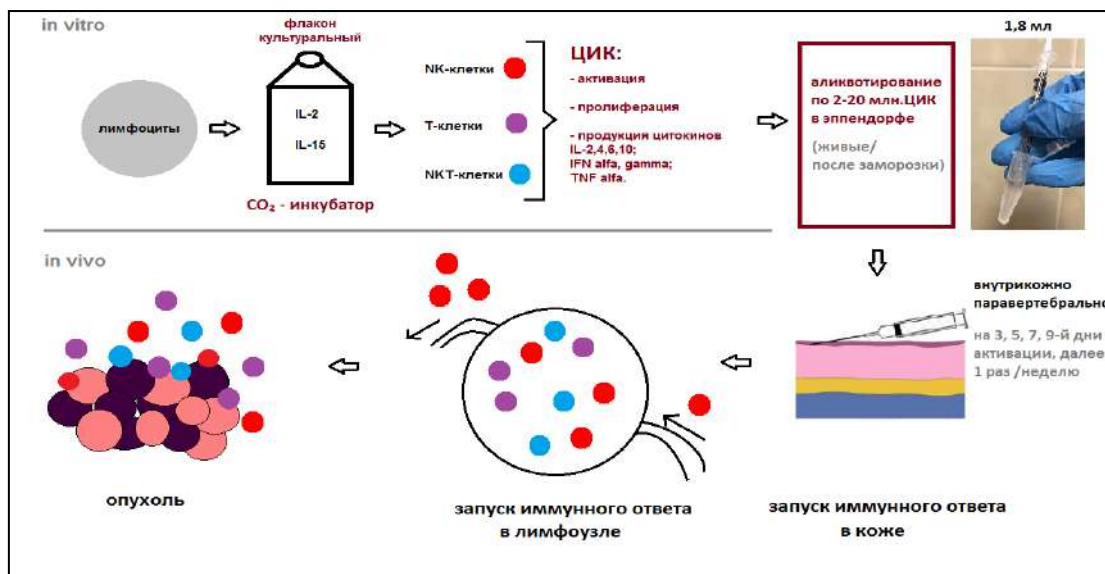


Рисунок 5. Краткая схема АИТ

С 06.2019 начата АИТ пациентке П.

Выраженная положительная динамика через 1 и 3 мес терапии.

Реализация у пациентки АИТ позволила добиться временного контроля над заболеванием - с момента начала терапии АИТ и отрицательной динамики прошло 6 мес. (введено 200 млн цитокининдуцированных инвитро цитотоксических лимфоцитов (ЦИК) за 109 вв.).

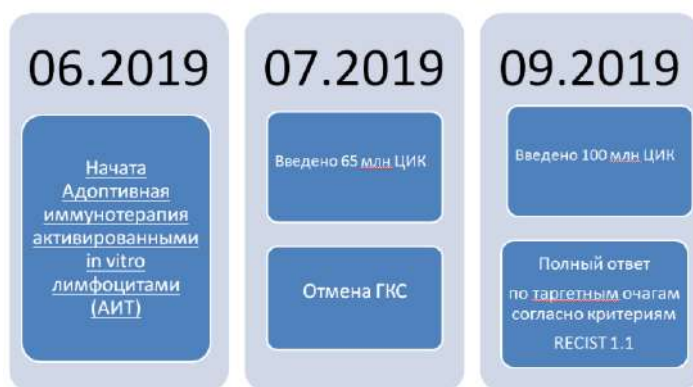


Рисунок 6. Терапия АИТ

При проведении компьютерной томографии до начала АИТ в обоих легких определялись множественные очаговые образования. Через 1 месяц - на месте выявленных очагов визуализировались зоны снижения пневматизации по типу «матового стекла». А через 3 мес - полная регрессия изменений.

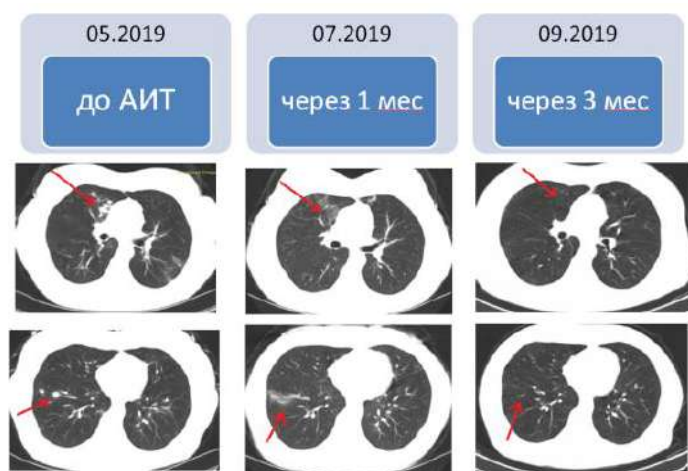


Рисунок 7. Рентгенологическая картина

При мониторинге состояния иммунной системы больной в ходе проведения адоптивной иммунотерапии даже при оценке относительного количества иммунокомпетентных клеток отмечено увеличение пропорции числа эффекторных НК-клеток в сравнении с исходным количеством.

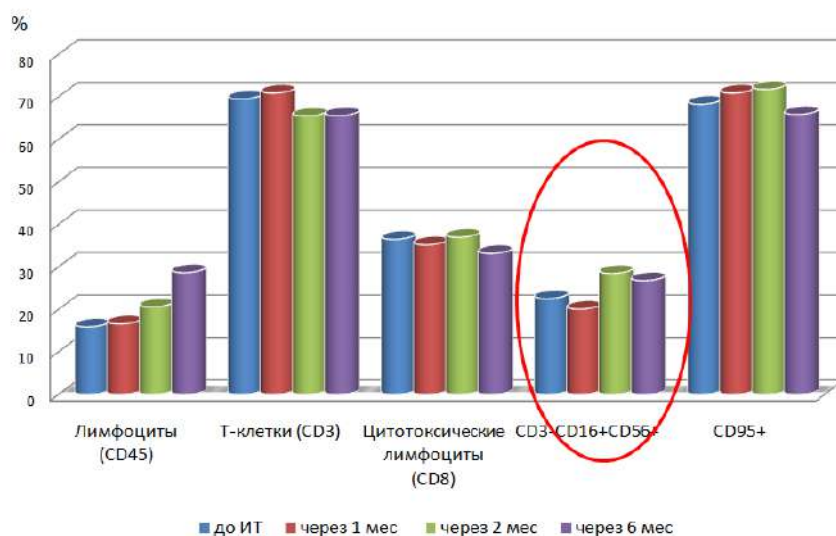


Рисунок 8. Динамика иммунологических показателей, относительные показатели (%)

При анализе абсолютного содержания различных популяций выявлена четкая динамика к нормализации основных количественных показателей, наиболее отчетливо это прослежено в отношении В-клеток (гуморальное звено иммунитета), цитотоксических Т-клеток и эффекторных NK-клеток, что свидетельствует о восстановлении функции существенно скомпрометированной иммунной системы пациентки и коррелирует с достижением противоопухолевого ответа и значительным улучшением состояния больной.

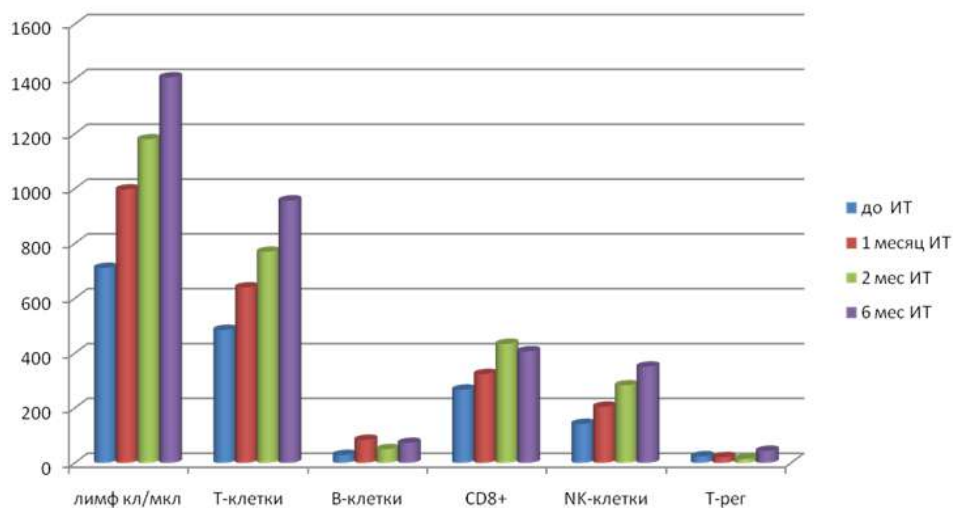


Рисунок 9. Динамика иммунологических показателей, абсолютное количество (кл/мкл) основных субпопуляций лимфоцитов

Выводы:

- клеточная иммунотерапия с использованием активированных *in vitro* цитотоксических лимфоцитов (АИТ) является безопасным и эффективным методом лечения, позволяющим увеличить продолжительность жизни пациентов и улучшить ее качество, в данном клиническом примере использовании лишь одной клеточной терапии позволило эффективно контролировать меланому на протяжении 6 мес.
- АИТ успешно применяется совместно со стандартными режимами противоопухолевой лекарственной терапии
- представляется актуальным добавление АИТ на более ранних этапах лечения больных злокачественными новообразованиями, возможно, в составе адъювантного лечения
- в перспективе АИТ, вероятно, может способствовать усилению эффективности иммуноонкологических препаратов (ингибиторов PD1), а также большинства противоопухолевых моноклональных антител.

Список литературы:

1. Меланома кожи и слизистых оболочек. Клинические рекомендации МЗ РФ. 2018
2. Каприн АД, Старинский ВВ, Петрова ГВ. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России. 2018.
3. Svedman FC, Pillas D, Taylor A et al. Stage-specific survival and recurrence in patients with cutaneous malignant melanoma in Europe - a systematic review of the literature. Clin Epidemiol. 2016 May 26;8:109-22

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АДОПТИВНОЙ ИММУНОТЕРАПИИ В ОНКОЛОГИИ.

Абакушина Е.В., Пасова И.А., Гельм Ю.В., Гривцова Л.Ю., Иванов С.А.

Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Введение.

Одним из перспективных и многообещающих направлений для лечения онкологических больных является адоптивная противоопухолевая иммунотерапия (АИТ) на основе активированных лимфоцитов и НК-клеток. При инкубации *in vitro* мононуклеаров периферической крови пациентов с интерлейкинами получают цитокин-индуцированные киллеры (ЦИК). Именно ЦИК являются одним из важных компонентов противоопухолевой защиты и могут использоваться для АИТ.

Принимая во внимание гетерогенность опухолей человека, при которых часто развивается клиническая устойчивость к монотерапии, доклинические исследования показали, что эффективные противоопухолевые стратегии должны быть направлены на несколько иммунных путей, чтобы полностью активировать иммунитет к эндогенной опухоли и обеспечить противоопухолевый иммунный ответ.

Предложено четыре иммунных механизма, на которые должны быть нацелены терапевтические стратегии:

- отмена иммунной супрессии (блокада контрольных иммунных точек),
- индукция гибели иммуногенных опухолевых клеток (запуск апоптоза),
- усиление презентации или адьювантности антигена,
- стимуляция активации и выживания иммунных эффекторных клеток противоопухолевой защиты (НК-клеток, цитотоксических Т-лимфоцитов).

Основные механизмы иммунорегуляции опухолевого роста представлены на рисунке 1 [1].

В настоящее время ведутся клинические испытания комбинированной иммунотерапии, которые нацелены на пути внутри одного или нескольких из этих четырех механизмов [2].

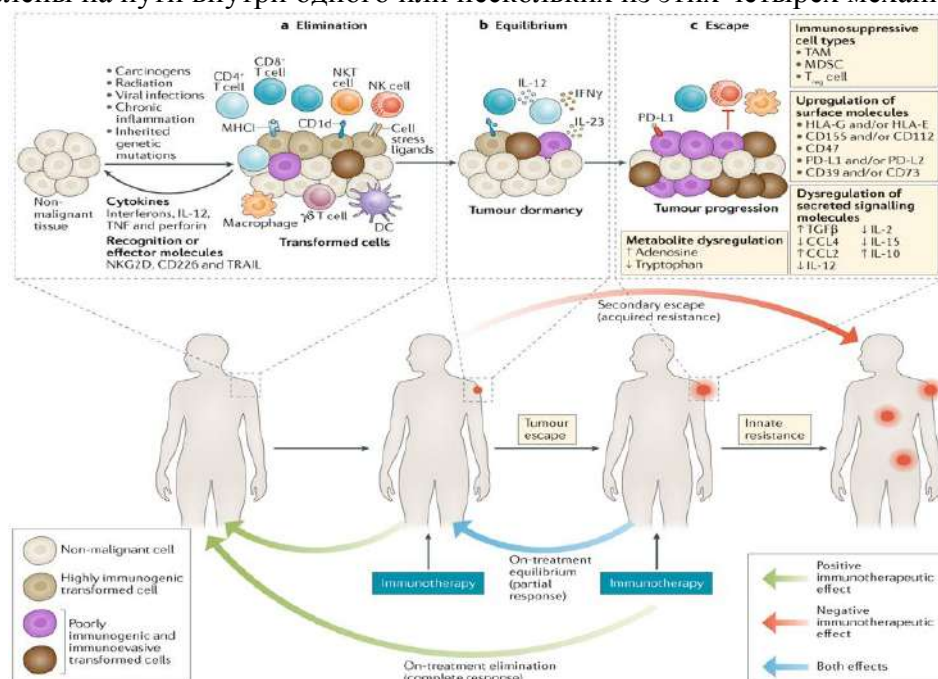


Рисунок 1. Этапы иммунорегуляции.

Цель исследования оценить безопасность и переносимость АИТ онкологическими больными и описать результаты выживаемости.

Материалы и методы. В исследование включены данные 219 онкологических больных (мужчин – 88, женщин – 131), которые проходили лечение в МРНЦ имени А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России с декабря 2012 года по настоящее время. Данные о пациентах представлены в табл. 1.

Таблица 1. Характеристика больных.

№	Нозология	Пациентов, п	Медиана возраста, лет	Медиана времени наблюдения, интервал, мес.
1	Меланома	71	53	15,5 (1-69)
2	Опухоли ЖКТ	75	55	3 (1-84)
3	Рак молочной железы	26	50	2,5 (1-24)
4	Опухоли женских репродуктивных органов	13	52	1,5 (1-30)
5	Опухоли гортаноглотки	10	51,5	3,8 (1-16)
6	Рак легких	12	56	2,5 (1-52)
7	Рак предстательной железы	8	57	10 (1-18)
8	Рак почки	4	58	28 (24-48)

Особое внимание уделено 47 больным меланомой, которым проводились курсы адоптивной сопроводительной иммунотерапии цитокин-индуцированными клетками-киллерами (ЦИК). Из них 29 (62%) женщин и 18 (38%) мужчин, медиана возраста - 51 год. Большинство больных были на III стадии заболевания - 25 (53%), со II стадией - 15 больных (32%) и с IV - 7 (15%) больных. Все больные меланомой проходили комплексное лечение с включением АИТ с октября 2014 года по настоящее время. Для проведения АИТ использовали моноклоналы периферической крови, которые активировали 7-14 дней в питательной среде с добавлением ИЛ-2 и ИЛ-15, в условиях CO₂-инкубатора. Курс АИТ состоял из 5-10 внутрикожных введений 30-100*10⁶ активированных цитотоксических лимфоцитов. Курсы АИТ повторяли каждые 2-3 месяца.

Результаты.

Первоначально апробацию метода АИТ проводили 15 больным с различными солидными опухолями в возрасте от 25 до 79 лет (медиана 57 лет). Сведения представлены в таблице 2.

Таблица 2. Характеристика клинического материала при апробации АИТ.

№	Больные, возраст	Заболевание	Стадия	Проведенное лечение	Курсы АИТ	Режим АИТ	Время наблюдения, мес.	Исход
1	В., 60	РЛ	IV	ПХТ	6	моно	20	СБ
2	Т., 50	РМЖ	IV	ЛТ, ХТ, ФДТ	4	моно	12	ПБ, умер
3	Е., 79	РМЖ	IIIb	Не было	1	моно	22	СБ
4	Ш., 59	ПКР	IV	О	1	моно	28	ЧО, ПБ
5	Л., 55	ПКР	IV	О	1	моно	28	СБ
6	С., 66	ПКР	IV	О	1	моно	24	СБ
7	Б., 57	ПКР	IV	О, ХТ	2	ТИТ+ АИТ	12	СБ, умер (тромбоэмболия)
8	А., 53	РПЖ	IIb	О, ПХТ	3	моно	2	ПБ, умер

9	Ш., 47	РПЖ	IV	О, ПХТ	1	моно	15	ПБ
10	А., 45	РПЖ	IV	ПХТ	8	ПХТ+АИТ	18	ЧО, умер
11	Ч., 79	РПЖ	IV	ЛТ	1	ЛТ+АИТ	2	ПБ, умер
12	В., 25	РЖ	IIb	О, ПХТ, ФДТ	3	моно	4	ПБ, умер
13	И., 63	РЖ	IIb	ПХТ	2	ПХТ+АИТ	2	ПБ, умер
14	Ч., 46	РП	IVb	О, ЛТ, ПХТ	2	ЛТ+АИТ	12	СБ
15	Л., 59	РП	IIIb	ЛТ	2	ЛТ+АИТ	7	ПБ, умер

РЛ - рак легкого, РМЖ - рак молочной железы, ПКР - почечно-клеточный рак, РПЖ - рак поджелудочной железы, РЖ - рак желудка, РП - рак пищевода. Р – регионарные метастазы, О – отдаленные метастазы. ТИТ – таргетная иммунотерапия, АИТ – адоптивная иммунотерапия, ПХТ – полихимиотерапия, ЛТ – лучевая терапия. СБ – стабилизация болезни, ЧО – частичный ответ, ПБ – прогрессия болезни

Ни у одного из 15 пациентов не было замечено ухудшения самочувствия, нежелательных явлений и выраженных побочных реакций (изъязвлений в месте инъекции, аллергических реакций, желудочно-кишечных расстройств, ухудшения общего состояния), связанных с введением клеток и проведением АИТ. Распределение больных по исходу заболевания представлено в таблице 3.

Таблица 3. Распределение больных по исходу заболевания.

Исход	Всего больных (n=15)	Самостоятельный режим АИТ (n=9)	Адьювантная АИТ (n=6)
ЧО	2 (13,3%)	1 (11,1%)	1 (16,7%)
СБ	6 (40%)	4 (44,4%)	2 (33,3%)
ПБ	7 (46,7%)	4 (44,4%)	3 (50%)
смерть	7 (46,7%)	3 (33,3%)	4 (66,7%)
СБ – стабилизация болезни, ЧО – частичный ответ, ПБ – прогрессия болезни			

Всего 47 больным меланомой было проведено 207 курсов АИТ ЦИК клетками, в среднем по 4 курса на человека [3, 4, 5]. Ни у одного из пациентов не отмечено ухудшения самочувствия, нежелательных явлений и побочных реакций, связанных с введением клеток. Сроки наблюдения составили от 1 до 63 месяцев, медиана 24 месяца. На февраль 2020 г. умерли 14 (29,8%) больных. Наибольшее количество больных 10 (21,3%) умерли в первый год от прогрессирования основного заболевания, 2 (4,3%) пациента в период 1-2 года - и на 2–3 год также 2 (4,3%) пациента. Трехлетняя выживаемость наблюдалась у 14 (44%) больных, пятилетняя достигнута у 2 (33%) больных. За остальными пациентами ведется динамическое наблюдение. Так как у 4 больных от начала АИТ прошло менее 1 года, у 15 больных менее 3 лет, а у 41 человека менее 5 лет. Очевидно, что необходимо продолжить исследование до достижения показателей выживаемости у последнего, включенного в исследование больного.

Выводы. АИТ активированными *in vitro* цитотоксическими лимфоцитами является высокотехнологичным, оригинальным и безопасным методом сопроводительной терапии, который при длительном применении у больных меланомой позволяет улучшить результаты противоопухолевого лечения и добиться длительного выживания.

- ✓ АИТ активированными лимфоцитами в низких концентрациях при внутрикожном введении является безопасной, хорошо переносится больными и не вызывает серьезных нежелательных явлений.
- ✓ АИТ позволяет улучшить качество жизни онкологических больных.
- ✓ Может проводиться на любом этапе противоопухолевой терапии.
- ✓ Оказывает системный эффект.
- ✓ Способствует снижению токсичности химиотерапии.
- ✓ Эффект адоптивной иммунотерапии проявился как в объективном ответе на лечение [5], так и в стабилизации заболевания у онкологических больных различных нозологических групп [2].

Список литературы.

1. O'Donnell J.S., Teng M.W.L., Smyth M.J. Cancer immunoediting and resistance to T cell-based immunotherapy // *Nature Reviews Clinical Oncology* 2019. –Vol. 16. – P. 151–167.
2. Abakushina E.V., Gel'm Yu.V., Pasova I.A., Bazhin A.V. Immunotherapeutic approaches for the treatment of colorectal cancer. *Biochemistry*. 2019. V.84, № 7. P. 720-728.
3. Абакушина Е.В., Пасова И.А., Кудрявцев Д.В., Фомина Е.С., Кудрявцева Г.Т., Каприн А.Д. Адоптивная иммунотерапия активированными цитотоксическими лимфоцитами больных меланомой. *Российский иммунологический журнал*. 2016. Т.10 (19) №2(1), стр. 564-566
4. Пасова И.А., Абакушина Е.В., Маризина Ю.В., Каприн А.Д. Место адоптивной иммунотерапии активированными лимфоцитами в комбинированной терапии меланомы. // *Российский иммунологический журнал*. 2016г. Т. 10 (19), № 2 (1). С. 566-568.
5. Абакушина Е.В., Пасова И.А., Маризина Ю.В., Кудрявцев Д.В., Кудрявцева Г.Т., Фомина Е.С. Клиническая эффективность сопроводительной иммунотерапии активированными лимфоцитами больной меланомой (случай из практики). // *Сибирский онкологический журнал*. 2016. Т. 15, № 5. С. 89-94.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИНЦИПОВ ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Быкова Е.А., Фалалеева Н.А., Гривцова Л.Ю.,
Абакушина Е.В., Пасова И.А., Зибиров Р.Ф.

МРНЦ А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

Email: bykawayekaterina@yandex.ru

Актуальность. Рак поджелудочной железы (РПЖ) является одной из главных причин смерти онкологических больных ввиду агрессивного характера течения заболевания. Прогресс в лечении РПЖ относительно скромный, что и обуславливает необходимость поиска новых методов лечения. Сложности в терапии объясняются наличием плотной соединительнотканной опухолевой стромы (ОС), ранней и быстрой диссеминацией, перекрестным антигенным профилем с нормальными тканями и высокой генетической гетерогенностью опухоли. Таргетирование ОС – возможный механизм действия Наб-паклитаксела. Использование методов иммунотерапии направлено на усиление противоопухолевого иммунного распознавания рака, в частности за счет цитотоксических Т-лимфоцитов и НК-клеток при применении адоптивной терапии активированными *in vitro* лимфоцитами (АИТ).

Цель. Изучение морфологических, молекулярно-биологических особенностей РПЖ и оценка возможности применения новых терапевтических мишеней.

Материалы и методы.

1) В исследование включено 13 больных ПА - IVст РПЖ со статусом ECOG 1 – 2, получавших химиотерапию (ХТ) в режиме Наб-паклитаксел + Гемцитабин с 2018 по 2019 гг. Медиана возраста к началу лечения составила 60 лет. Диагноз установлен цитологически у 3 пациентов (23%), морфологически - у 10 (77%); у 8 (80%) верифицирована аденокарцинома G2, по 1 (10%) G1 и 3.

2) В исследование включено 9 больных ПБ-IVст РПЖ со статусом ECOG 0 – 2, получавших АИТ с 2019г. (7 – по н.в.). Медиана возраста к началу лечения составила 53 года. Морфологически по 2 человека (22%) имели аденокарциному G1 и 2, у 3 (34%) G3, по 1 (11%) G4 и 5. 2 пациента получали АИТ в монорежиме, 7 - параллельно с ХТ (4-FOLFIRINOX, по 1- Гемцитабин / Наб-паклитаксел + Гемцитабин/ FOLFOX6).

У всех больных проанализированы образцы опухолевой ткани с помощью морфологического и иммуногистохимического методов исследований.

Результаты. На основании анализа 19 образцов опухолевой ткани во всех случаях обнаружено, что ОС представлена фиброзом и гиалинозом, в которой определяется небольшое количество фибробластов, присутствуют опухолевые железы, капилляры и единично иммунные клетки – лимфоциты.

1) Больным проведено от 1 до 9 курсов ХТ в режиме Наб-паклитаксел + Гемцитабин, эффект максимальный - стабилизация. У 5 пациентов (38%) лечение осложнилось токсичностью 1-2 ст, у 2 имела место комбинация осложнений (n=7): гриппоподобный синдром (n=2), нейтропения (n=2), тромбоцитопения (n=1), печеночная (n=1) и неврологическая токсичности (n=1). В связи с нежелательными явлениями (НЯ) далее ХТ проводилась с редукцией доз препаратов 1-2 уровня, у 2 пациентов развитие НЯ потребовало временной приостановки лечения. В целом лечение хорошо переносилось, оказалось эффективным у 15% больных.

2) Реализовано до 10 курсов ХТ FOLFIRINOX (n=1), 3 лечение продолжают. Параллельно с ХТ проводили курсы АИТ от 1 до 8, введено от 10 до 180 млн клеток, 7 лечение продолжают. Эффект максимальный - стабилизация. У 6 пациентов из 7 (86%) лечение осложнилось различными видами токсичности, но всего-навсего 1 ст., у 2 имела место комбинация осложнений (n=8): нейтропения (n=2), тромбоцитопения (n=2), гриппоподобный синдром (n=2), неврологическая (n=1) и гастроинтестинальная токсичности

(n=1). Только у 1 пациента потребовалась редукция дозы препаратов 1 уровня. Все пациенты отмечали значительное улучшение общего состояния, уменьшение слабости и недомогания, прилив сил, улучшение настроения, а также лучшую переносимость химиотерапии в виде ослабления НЯ.

Выводы. Эффективность и безопасность препарата Наб-паклитаксел патогенетически обоснована и доказана данными международных исследований, что подтверждено и нашим небольшим исследованием. АИТ – перспективное направление онкоиммунологии, она успешно применяется в комплексе со стандартными схемами ХТ. В будущем, вероятно, интеграция традиционных химиотерапевтических методов лечения и иммунологического подхода будет ключом к эффективному лечению этой смертельной болезни.

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛЕЙ В ОНКОЛОГИИ

Фалалеева Н.А., Пимонова И.С.

МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

Поиск новых возможностей лечения злокачественных новообразований остается самым актуальным направлением в онкологии. С наступлением эры препаратов направленного действия кардинально изменился прогноз многих онкологических заболеваний. Тем не менее, в ряде случаев большинство существующих лекарственных препаратов уже вышли на максимум своей терапевтической эффективности, а поиск новых возможностей находится в плоскости иммунотерапии, которая в сочетании с традиционными методами лечения может в значительной степени повысить его эффективность.



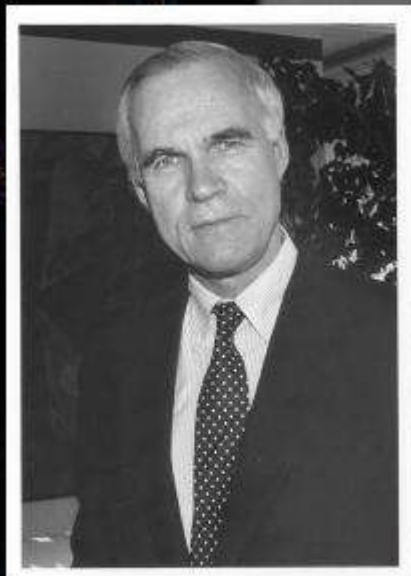
Процесс ускользания чужеродной злокачественной опухоли от уничтожения иммунной системой человека представляется довольно сложным. Раковая клетка использует различные механизмы для обеспечения своего выживания и получения возможности расти и метастазировать. К ним относят утрату экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости (МСН) I класса; отсутствие рецепторов CD80, CD86; продукцию иммуносупрессорных факторов и цитокинов; опухоль выгодно взаимодействует со своим неопухолевым микроокружением. Для эффективной жизнедеятельности в условиях организма опухолевая клетка меняет свой метаболизм, приобретает особые механизмы устойчивости к апоптозу.

Изучение этих механизмов представляется крайне важным, поскольку их знание приведет к возможности воздействия на переделённые звенья патогенеза развития онкологического процесса. Так, например, после открытия механизма блокирования Т-лимфоцитов опухолевого микроокружения были созданы инновационные препараты – ингибиторы контрольных точек иммунного ответа.

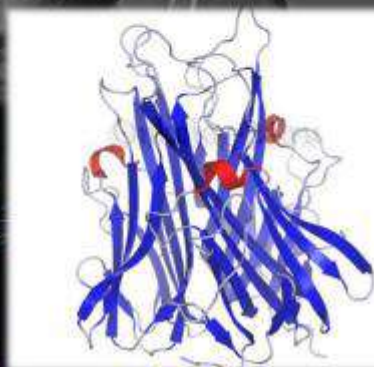
ИммуноТерапия в онкологии

- Вакцины, цитокины, ростковые факторы
- Моноклональные антитела
- Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа
- Адаптивная клеточная терапия: ЛАК, TIL, Терапия CAR-T-клетками
- Аллогенная трансплантация костного мозга

В последние десятилетия активно развивается иммунотерапия злокачественных опухолей, направленная как на саму опухоль, так и на стимуляцию противоопухолевого иммунного ответа. В отличие от традиционных методов лечения иммунотерапия призвана восстановить способности иммунной системы организма распознавать и уничтожать чужеродные опухолевые клетки во всех их физиологических состояниях, а не только на непосредственную эрадикацию визуализируемой опухоли. Иммунотерапия делится на активную и пассивную. Применение цитокинов относят к активной иммунотерапии.



Lloyd J. Old

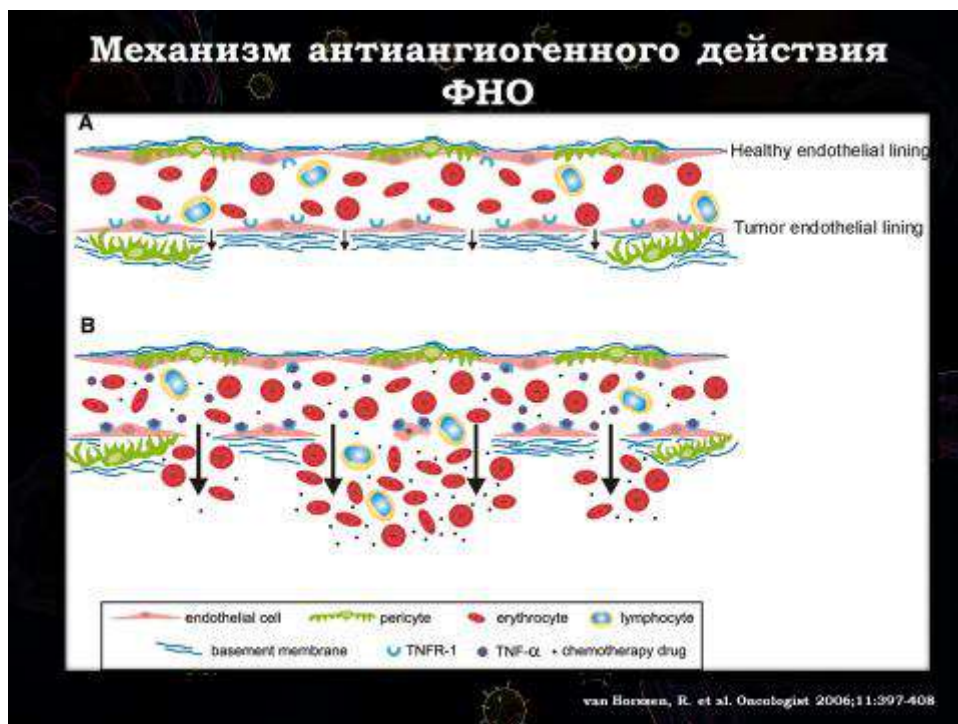


Одним из основоположников в области иммунологии рака был Ллойд Джон Олд (23 сентября 1933 г. - 28 ноября 2011 г.). Им совместно с коллегами в 1975 г. было открыт фактор некроза опухолей (ФНО, фактор некроза опухоли-альфа, кахексин, кахектин, англ. tumor necrosis factor, TNF) — внеклеточный белок, многофункциональный провоспалительный цитокин. ФНО был обнаружен в сыворотке мышей, которым были введены БЦЖ и

эндотоксин. Оказалось, что сыворотка таких мышей обладала цитотоксическим и цитостатическим действием на некоторые трансформированные клеточные линии, а также вызывала геморрагический некроз и уменьшение привитых опухолей у мышей.



В дальнейшем оказалось, что ФНО непосредственно воздействует на опухолевую клетку-мишень через рецепторы, вызывая ее апоптоз (цитотоксическое действие) или арест клеточного цикла (цитостатическое действие). В случае ареста клетка становится более дифференцированной и экспрессирует ряд антигенов, упрощающих ее распознавание другими участниками иммунного ответа. Опосредованное действие ФНО заключается в активизирующем воздействии на клетки иммунной системы, цитотоксичность которых тесно связана с наличием молекул ФНО на их поверхности, или процесс созревания/активации этих клеток связан с ответом на ФНО. При этом NK-клетки секретируют ИФН-гамма, ингибирующий пролиферацию опухолевых клеток, вызывающий их апоптоз, улучшающий презентацию антигенов опухоли и ингибирующий ангиогенез. CD4+ Т-хелперы 1 типа (Th1) секретируют ИФН-гамма и создают адаптивный иммунный ответ необходимый для удаления и контроля опухоли.



Еще один механизм противоопухолевого действия ФНО - это антиангиогенный эффект, или так называемый геморрагический некроз опухоли, собственно от этого эффекта и произошло само название цитокина. Феномен обусловлен активацией коагуляционной системы крови и местных воспалительных реакций, обусловленных ФНО-активированными клетками эндотелия и лимфоцитами.

ФНО-α доклинические исследования

- ❑ Рак шейки матки
- ❑ Аденокарцинома легкого
- ❑ Рак желудка
- ❑ Глиомы
- ❑ ОГШ
- ❑ Аденокарцинома поджелудочной железы
- ❑ РМЖ...

80-е годы прошлого века ознаменовались проведением большого количества доклинических исследований ФНО. По их данным ФНО может быть эффективен для лечения ЗНО различных локализаций. Эффект в виде полных клинических ответов может составлять 20-30 %. Комбинация ФНО с ИФН-гамма проявляет синергический цитотоксический эффект и также может быть перспективна для лечения целого ряда онкологических заболеваний.

ФНО-а доклинические исследования

- ❑ Преодоление лекарственной устойчивости к цитостатикам
- ❑ Синергизм при совместном применении ФНО и цитостатиков
- ❑ Синергизм при применении в комбинации ИНФ- γ + цитостатик

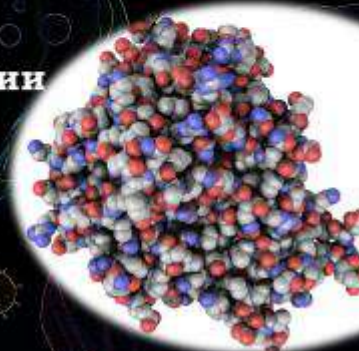


Было установлено, что ФНО способен преодолевать устойчивость опухолевых клеток к химиопрепаратам, а комбинация ФНО с химиопрепаратом обладают синергизмом. Такие эффекты показаны на клетках карцином яичников, где ФНО значительно усиливает действие митоксантрона, доксорубина и цисплатина. Комбинация ФНО с ИФН-гамма повышала противоопухолевый эффект цисплатина на клетках аденокарцином желудка и цервикальных карцином.

Tasonermine (Беромун, Boehringer)

Показание: саркома мягких тканей конечности при угрозе ампутации в комбинации с мелфаланом

Изолированная перфузия конечности, 3-4 мг в течении 90 мин, вызывает некроз опухоли



Первым лекарственным препаратом ФНО стал препарат Беромун, рекомбинантный препарат, полученный в 1984 из *Escherichia coli*. Начатые в клинические исследования были остановлены в 1986-87 гг. из-за высокой системной токсичности и низкой эффективности ФНО.

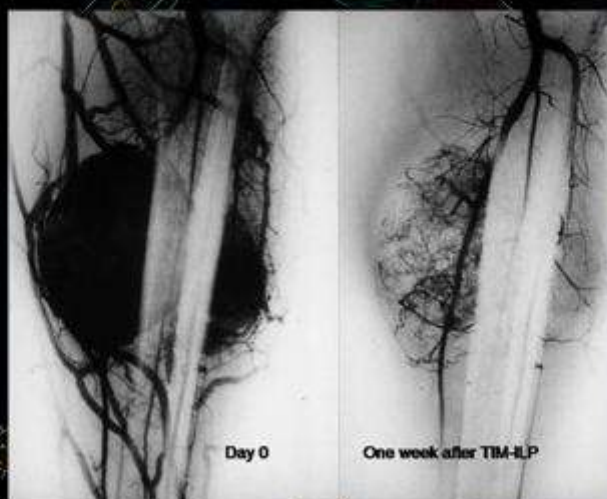


А уже в 2000х проведены клинические исследования применения ФНО в виде изолированной региональной перфузии (ИРП) при саркомах мягких тканей и меланоме конечностей, завершившиеся регистрацией препарата в Европе в 2006 г.



Результаты одного из исследований: (А): магнитно-резонансная томография пациента с лейомиосаркомой нижней конечности до лечения (слева). Через пять недель после ИРП с ФНО и мелфаланом поглощение гадолина остатками опухоли отсутствует (справа). Остатки опухоли были удалены, и были представлены некрозом. (В): Ангиография двух пациентов с быстро растущими саркомами мягких тканей нижних конечностей до (слева) и после (справа) ИРП с ФНО и мелфаланом. (С): меланома нижней конечности. ИГХ окрашивание (CD31) сосудов нормальной кожи (слева) и меланомы (справа) при биопсии у пациента с меланомой, взятого после ИРП.

Селективная деструкция сосудов саркомы конечности после проведения изолированной региональной перфузии (ФНО-альфа+ИФН-гамма+мелфалан [Lejeune et al.,2006].



Исследование других авторов, саркома мягких тканей нижней конечности до и после ИРП с использованием ФНО, мелфалана и интерферона гамма.

ИРП (ФНО+ИФН-гамма+мелфалан) на примере меланомы конечности [Lejeune et al.,2006].



Пациент с диссеминированной меланомой нижней конечности до и после ИРП с использованием ФНО, мелфалана и интерферона гамма.

Получены обнадеживающие результаты:

25% полный ответ

42% частичный ответ

14% стабилизация

75% пациентов избежали ампутации

конечности – при саркомах

В меланоме: ЧОО 100%

Но...

У более чем 20% пациентов – серьезные осложнения самой процедуры.

Частичное попадание с системный кровоток вызывает тошноту, нарушения ритма сердца, печеночную токсичность...

Низкая эффективность и высокая токсичность при системном применении ФНО....

Несмотря на высокую эффективность метода высокая частота осложнений, а также системные проявления токсичности ФНО явились ограничением к широкому использованию.



**Шмелев Владимир
Анатольевич**

«Природные силы внутри нас – истинные врачеватели болезней. Врач должен помогать природе организма Бороться с болезнью.»

Гиппократ



А уже в 1990 г. в России был создан революционный рекомбинантный препарат, полученный путем слияния генов ФНО и тимозина альфа1, Рефнот, который продемонстрировал низкую системную токсичность, при этом сохранил противоопухолевые спектр и активность природного ФНО, приобрел новые иммуностимулирующие свойства. Его создатель - доктор медицинских наук, член-корреспондент Международной академии общественных наук, врач, молекулярный генетик, генный инженер, микробиолог, биотехнолог, Шмелев В.А., который значительную часть своей профессиональной жизни посвятил изучению состояния иммунитета у онкологических больных.

Доклинические исследования РЕФНОТ

Рефнот

обладает прямым противоопухолевым действием (апоптоз или арест клеточного цикла опухолевых клеток) *in vitro* и *in vivo* на различных линиях опухолевых клеток. По спектру цитотоксического и цитостатического действия на опухолевые клетки препарат соответствует ФНО-альфа человека, однако, Рефнот имеет в 100 раз меньшую общую токсичность, чем природный ФНО человека.

РЕФНОТ увеличивает эффективность химиопрепаратов: митомицина С, актиномицина Д, доксорубина, адриамицина, цитозара, 5-фторурацила, митоксантрона, цисплатина, тамоксифена, мефалана, в том числе и против опухолевых клеток слабо или совсем не чувствительных к ним, анкивируя эту резистентность. Это позволяет рассматривать РЕФНОТ как модификатор противоопухолевого действия химиопрепаратов в случаях множественной лекарственной устойчивости опухолевых клеток.

РЕФНОТ не оказывает цитотоксического действия на нормальные клетки, усиливает продукцию антител на Т-зависимые антигены, оказывает стимулирующее влияние на цитотоксическое действие естественных киллерных клеток против опухолевых клеток, оказывает стимулирующее влияние на фагоцитоз, усиливает экспрессию антигенов ГКГС I класса, CD4 и CD8.



Уникальные свойства препарата продемонстрированы на этапе доклинических исследований.

Что даёт тимозин-альфа1?

Тимозин-α1 - пептид вилочковой железы (тимуса).

Определяет созревание, дифференцировку и функционирование Т-лимфоцитов, индуцирует синтез Т-клеточных поверхностных антигенов, продукцию цитокинов: ЛТ, α- и γ-ИФН, МИФ, ИЛ-2 и его рецептора, увеличивает количество Е-РОК, усиливает противоопухолевый, противинфекционный иммунитет и эффективность вакцин.

Клинические испытания тимозина-α1 показали его эффективность в отношении рака молочной железы и немелкоклеточного рака лёгкого.

Препарат тимозина-α1 «Zadaxin» разрешен для лечения хронических гепатитов В и С и как адъювант для вакцин.

А его мощное противоопухолевое действие обусловлено в том числе присутствием в составе молекулы еще одного иммуномодулятора – тимозина α1.

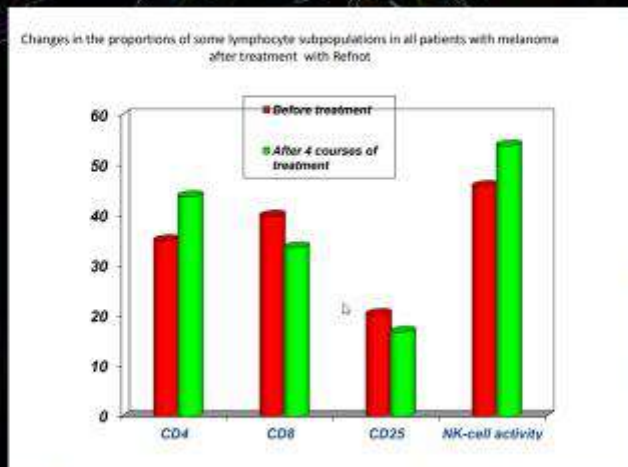
ФНО-тимозин -1α, клинические исследования

Проведены клинические исследования **I фазы** в Российском онкологическом научном центре им. Н. Н. Блохина РАМН, г. Москва, «Изучение безопасности, переносимости и эффективности препарата Рефнота® у пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи» в отделении «Опухолей головы и шеи» (зав. отделением: д.м.н., проф. Любаев В. А.), которые показали низкую токсичность Рефнота при интратуморальном введении в дозах до 800 000 ЕД (400 мкг) на одну инъекцию онкологическим пациентам с опухолями головы и шеи.

Клинические исследования **II/III фазы** «Сравнительное рандомизированное исследование Рефнота® в комбинации с химиотерапией в режиме FEC, Рефнота® в комбинации с Ингароном® и химиотерапией FEC, а также одной химиотерапии FEC при местнораспространенном и метастатическом раке молочной железы» проведены в НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова г. Санкт-Петербург главный исследователь: член-корр. РАМН, проф., д.м.н. Семиглазов В. Ф.

Результатом проведенных клинических исследований стала регистрация препарата в нашей стране в 2006 г.

Влияние препарата Рефнот на иммунитет у онкологических больных

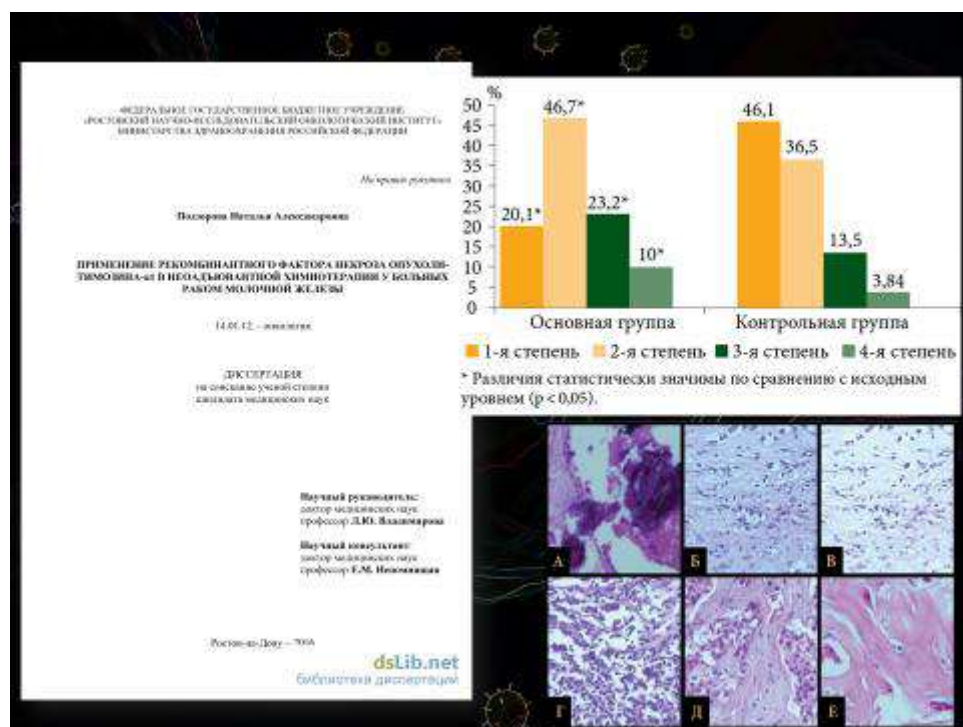


Рефнот И.В., Радзюнас А.В., Абрамзон А.А., Курца-Иванова Е.А.,
Пылашов П.В.
Презентация в докладе на XXII Конгрессе Европейской Ассоциации по
характер-малоинвазивной хирургии (Лондон, Великобритания, 13-16.09.2016)

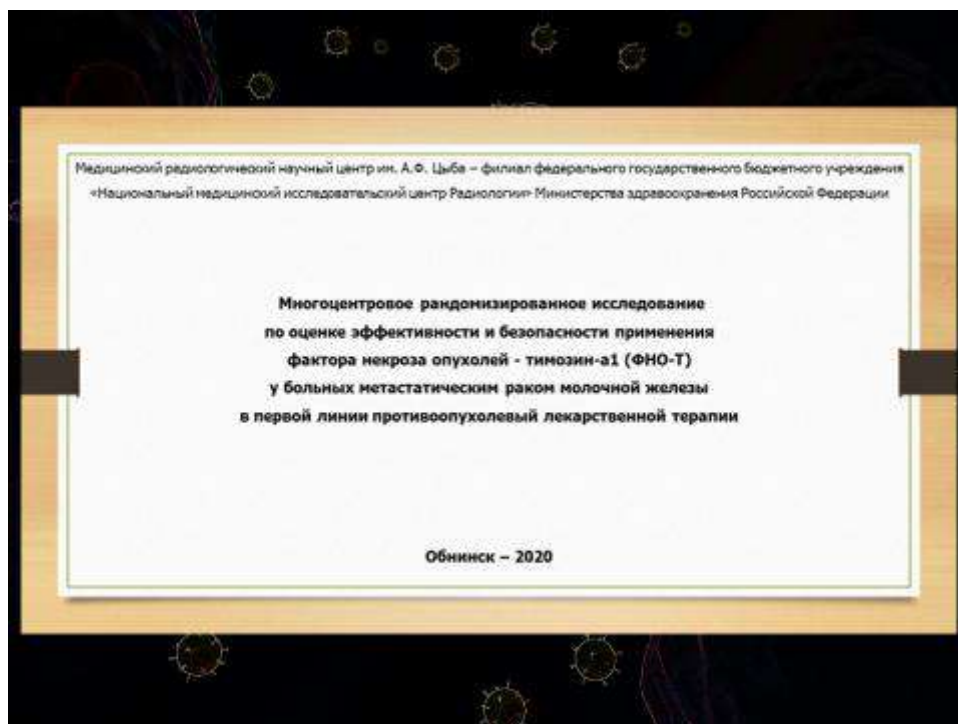
Пострегистрационные исследования показали, что ФНО и тимозина альфа1 влияет на состояние иммунного статуса у онкологических больных, изменяя соотношения иммунных клеток, повышая их активность, что в конечном итоге позволяет расценить его как принципиально новый, высокоэффективный специфический стимулятор иммунитета для лечения рака.

СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЛЕГКОГО	патент
Давулов Юрий Николаевич, Селитинский Геннадий Эвгеньевич, Пылины Сергей Павлович	
Харитонов Азам Павлович	
цитотоксических хими- ми до введения цитос- разведили в 2 мл воды	<u>Цитотоксическое действие препарата рефнит в комбинации с бортезомибом на клеточные линии меланомы человека in vitro</u> Хачикова Ю.А., Манукян Ю.С., Рабова О.О., Степанова Е.В., Хачикова Д.А. дополнительно введен ГН. Оценили цитотоксичность оценивали посредством МТТ-теста, лось влияние полимерного состава на адгезивные свойства. Для изучения механизмов действия Рефнито был проведён гидрогель на изолированных почечных лютиях самцов ка- дан анализ транскриптома
2019 / RU2547507C1	
Роль иммунологической памяти в формировании противоопухолевого иммунитета у больных раком яичников на этапе комбинированного лечения	ис на- обработки том не привела к использу- 2,0 %). АН что иские и адгезивные
Златкина Е. Ю., Неродов Г. А., Ардажа А. Ю., Бондаренко Е. С.	
Фундамент. исслед. 2015; 1-8: 1649-54. 28. Брызгин В. В., Платинский Л. В. Роль цитоксиков в химиотерапии злокачественных опухолей: практика применения цитотоксических препаратов. Рефнит и Ингарон при распространённых о- онкол. 2014; 16 (1): 70-5. 29. Златкина	Оптимизация способов цитотоксической иммуноотерапии первичных злокачественных опухо- <u>эксперименте</u>
2017 / Вестник Российской Федерации	
[REDACTED]	Наваскина Анна Арсеньевна, Златкина Елена Юрьевна, Долматовская Екатерина Игоревна, Неприцкая Евгения Марковна, Шулутин Оксана Геннадьевна, и др.
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	

В настоящее время исследования препарата продолжаются.



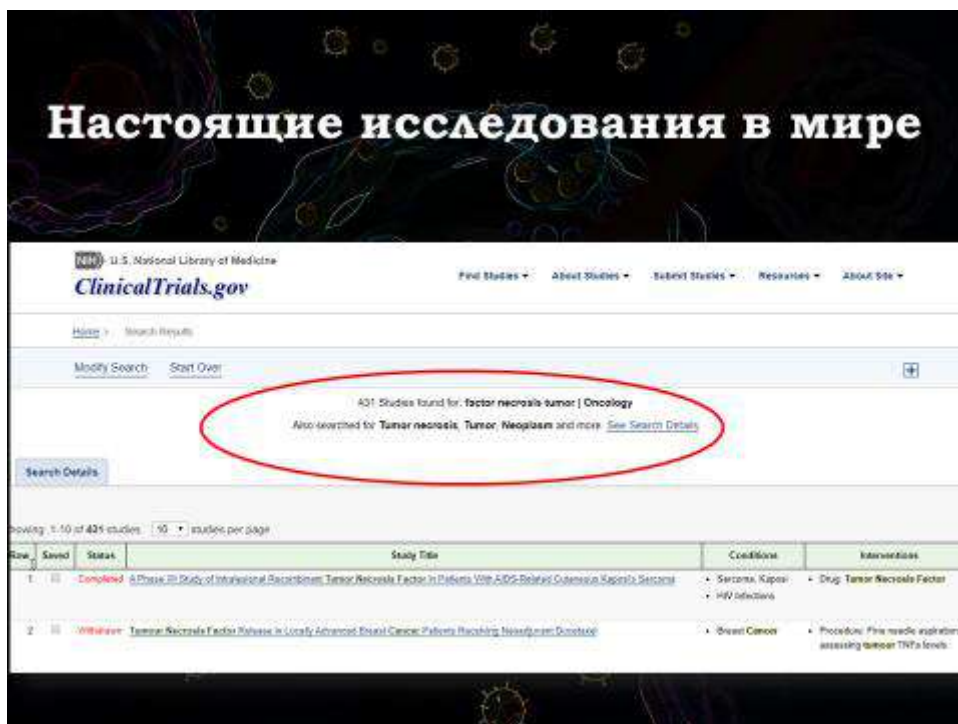
Интересной является диссертационная работа, выполненная коллегами Ростовского института онкологии. ФНО-тимозин $\alpha 1$ вводился перитуморально в составе неоадьювантного лечения больных РМЖ IIB–IIIB стадий. В основной группе на фоне применения комбинации цитостатиков и иммунного препарата отмечалось статистически достоверное увеличение числа лечебного патоморфоза 3–4-й степени по сравнению с контрольной группой. Процент достижения объективного ответа в виде частичного и полного регресса опухоли и лимфоузлов в основной группе также оказался достоверно выше, чем в контрольной. Препарат характеризовался удовлетворительной переносимостью, не влиял на частоту и степень выраженности системных побочных реакций. Местные побочные реакции клинически незначимы и купировались самостоятельно.



В свою очередь нами также инициировано исследование препарата в составе комплексной терапии метастатического РМЖ.

Исследуемая группа пациентов	Терапия
1 - P3/PP +, HER2-	Люминальный тип A – Гормонотерапия: Анастрозол 1 мг в сутки внутрь ежедневно ± Гозерелин 3.6 мг в/м 1 раз в 28 дней (у пациентов в пременопаузе) + Рефнол 100 000 ЕД п/к 2 раза в сутки №5, интервал 21 день. Люминальный тип B, HER-2 негативный – 4 курса ПХТ с включением антрациклинов (режим AC или EC) + Рефнол 100 000 ЕД п/к 2 раза в сутки №5, интервал 21 день. В последующем Гормонотерапия: Анастрозол 1 мг в сутки внутрь ежедневно ± Гозерелин 3.6 мг в/м 1 раз в 28 дней (у пациентов в пременопаузе) + Рефнол 100 000 ЕД п/к 2 раза в сутки №5, интервал 21 день.
2 - P3/PP +, HER2+	Люминальный тип B, HER-2 позитивный – 4 курса химиотаргетной терапии в режиме доцетаксел + трастузумаб + Рефнол 100 000 ЕД п/к 2 раза в сутки №5, интервал 21 день. В последующем Гормонотерапия: Анастрозол 1 мг в сутки внутрь ежедневно ± Гозерелин 3.6 мг в/м 1 раз в 28 дней (у пациентов в пременопаузе) + таргетная терапия трастузумабом + Рефнол 100 000 ЕД п/к 2 раза в сутки №5, интервал 21 день.
3 - P3/PP -, HER2+	Нелюминальный тип, HER-2 позитивный – 4 курса химиотаргетной терапии в режиме доцетаксел + трастузумаб + Рефнол 100 000 ЕД п/к 2 раза в сутки №5, интервал 21 день. В последующем таргетная терапия трастузумабом + Рефнол 100 000 ЕД п/к 2 раза в сутки №5, интервал 21 день.
4 - P3/PP -, HER2-	Тройной негативный вариант – ПХТ в режиме ТС + Рефнол 100 000 ЕД п/к 2 раза в сутки №5, интервал 21 день.

Планируется использование стандартных лечебных подходов с комбинации с ФНО-тимозин альфа1.



В то время как мы уже имеем в своем арсенале безопасный для системного введения ФНО, в мире по-прежнему ведутся исследования по его созданию и применению в онкологии.



Тем не менее, существует ряд общих проблем. В частности, устойчивость опухолевых клеток к действию ФНО, что обусловлено как минимум 2 механизмами: 1 – активация NF-κB пути – главного участника развития и устойчивости опухолевых клеток не только к ФНО, но и к действию химиопрепаратов и лучевой терапии; 2- растворимые рецепторы ФНО, связывающие и блокирующие ФНО внутри сосудистого русла.

Вопросы...

- ❑ **Вопрос устойчивости опухолевых клеток к действию ФНО**
- ❑ **Синергизм при совместном действии с ИНФ γ -комбинация всегда и всем?**
- ❑ **Повышение дозы ФНО= усилению противоопухолевого ответа?**
- ❑ **Поддерживающее лечение ФНО после окончания программы противоопухолевого эффекта?**
- ❑ **К чему приведет комбинация ФНО с таргетными препаратами, обладающими антиангиогенным действием?**

Еще много вопросов остаются открытыми, однако полученные ранее данные по эффективности и переносимости позволяют надеяться на большую и светлую перспективу использования отечественного препарата ФНО-тимозин $\alpha 1$ в онкологической практике.

РАННЯЯ МОЛЕКУЛЯРНО - БИОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКИ РАКА, ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ И НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПО ИММУНОСПЕЦИФИЧЕСКОМУ ПРОФИЛЮ БЕЛКОВЫХ МАРКЕРОВ МЕМБРАННОЙ ПОВЕРХНОСТИ МОБИЛИЗОВАННЫХ АУТОЛОГИЧНЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Брюховецкий А.С.², Гривцова Л.Ю.¹

1. МГРЦ им. А.Ф. Цыба -филиал ФГБУ НМИНЦ радиологии Минздрава России,
2. ЗАО Клиника «НейроВита»

Предложен способ ранней молекулярно-биологической диагностики злокачественных новообразований (ЗНО) и нейродегенеративных заболеваний (НДБ) типа бокового амиотрофического склероза (БАС), болезни Альцгеймера (БА), болезни Паркинсона (БП) с явлениями системной корковой атрофии, основанный на картировании и профилировании белковых маркеров мембранной поверхности (БММП) аутологичных гемопоэтических стволовых (CD34+ CD45+) клеток (ГСК). БММП ГСК были изучены методом мультицветной цитофлуориметрии на 1187 образцах кроветворной ткани у 450 онкобольных (167 взрослых и 263 детей), на 66 образцах кроветворной ткани у 20 пациентов с БАС, на 3-х образцах гемопоэтической ткани у 3 пациентов с БА и 2-х образцах у 2-х пациентов с БП и на 61 образце лейкоферезного продукта (ЛП) у 54 здоровых доноров. Анализ полученных результатов позволил диагностировать онкоспецифический профиль БММП ГСК у больных с раком и ЗНО и нейроспецифический профиль БММП ГСК у всех больных с БАС и 3 - ти больных с БА и 2-х больных с БП. Фенотипические характеристики выявленных особенностей профилей БММП ГСК свидетельствуют о иммуноспецифической избирательной *недостаточности иммунной системы* (НИС), которая формируется еще до появления тканевого патоморфоза болезни и обусловлена геномно-протеомной патологией ГСК. Диагностика онкоспецифического профиля БММП ГСК свидетельствует об опухолеспецифической НИС и позволяет экспертно доказать факт наличия раннего канцерогенного процесса в организме пациента или ранее перенесенного ЗНО. Выявление специфического профиля БММП ГСК при НДБ позволяет диагностировать нейроспецифическую НИС, даже без наличия клиники и нейрофизиологических проявлений БАС, а также на самых ранних этапах болезни диагностировать семейные формы БАС и выявлять наличие спорадического БАС до клинической манифестации болезни. Мы пришли к выводу, что БАС это не болезнь моторного нейрона (БМН) в следствии нейродегенерации, как общепризнанно в мировой неврологии, а геномно-протеомная болезнь ГСК, которая и является причиной генетически детерминированного НДБ.

Д-ДИМЕР – КАК МАРКЕР МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ И ПРОГРЕССИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ОПУХОЛИ

Полуэктова М.В., Глебова С.Е., Чиркова Т.В., Гривцова Л.Ю., Иванов С.А.

Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Введение. Несмотря на появление новых современных маркеров гиперкоагуляции, наиболее доступным и значимым при прогнозировании тромбоэмболических осложнений является оценка Д-димера

Рис 1. Механизм образования д-димера в присутствии опухоли.

I – процесс образования фибрина
II – активация фибринолиза

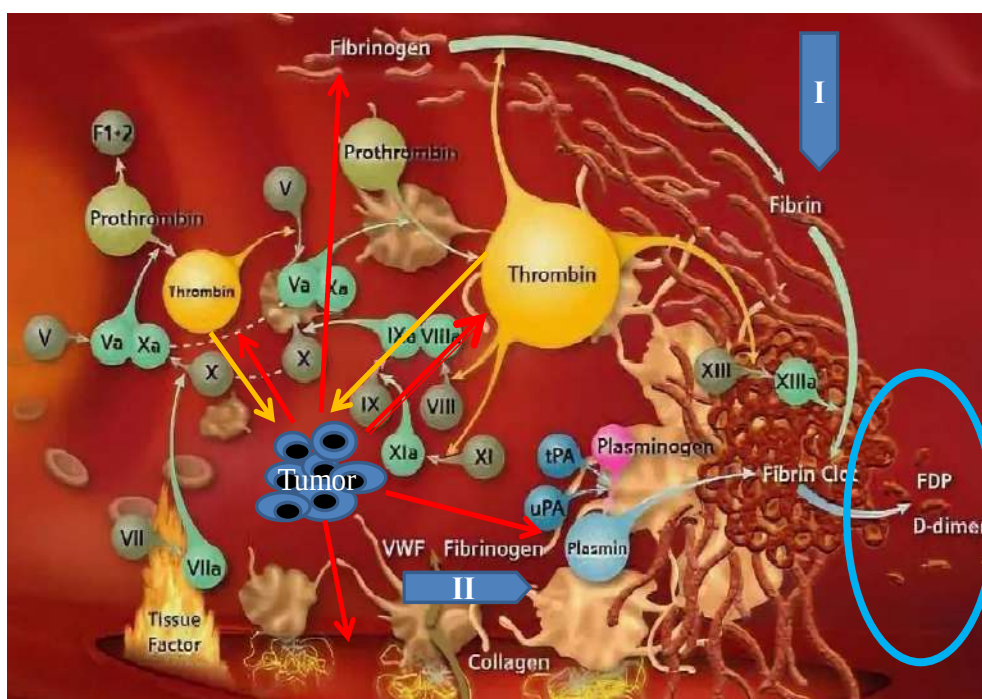


Рисунок 1. Механизм образования д-димера в присутствии опухоли

Гиперкоагуляция это серьезная проблема у больных онкозаболеваниями, ее развитие опосредуется в первую очередь опухолевым процессом и усиливается в результате комплексного лечения (химио - лучевое, хирургическое и т.д.) [2-4]. Изучая взаимодействие опухоли и организма в целом, нельзя исключать из поля зрения процесс метастазирования, сопряженный с проникновением опухолевых клеток в соседние ткани и сосуды, как кровеносные, так и лимфатические. Этапы метастазирования включают циркуляцию опухолевых клеток, формирование опухолевого эмбола, интравасальную и экстравасальную инвазию, прикрепление к сосудистой стенке, формирование вторичного метастатического очага [5]. Определяющими факторами в прогрессировании опухоли являются высокая способность к выживанию, ангиогенезу, автономности, продукции белков, обладающих высоким ферментативным потенциалом и другие

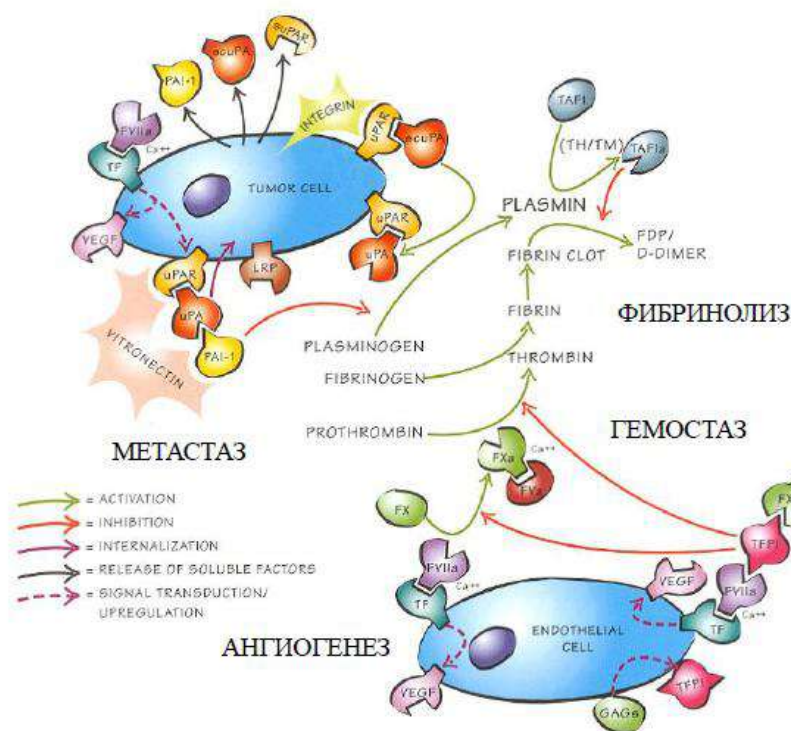


Рисунок 2. Взаимосвязь опухолевого процесса и системы свертывания крови.

Принимая во внимание вышеизложенное, вопрос о клинической значимости оценки Д-димера в онкологической клинике остается дискуссионным. В данном исследовании ретроспективно проанализированы значения Д-димера у взрослых больных солидными опухолями с высоким риском развития тромбоэмболических осложнений в процессе комбинированного лечения.

Материалы и методы. В исследование включены 167 пациентов (92-мужчины, 75-женщины) с подозрением на развитие тромбоэмболических осложнений в период лечения (144 - РЖКТ, 8 - РЛ, 12 - РМЖ, 16 - ГР, 11 - ПММР, 6 - ПМСР)

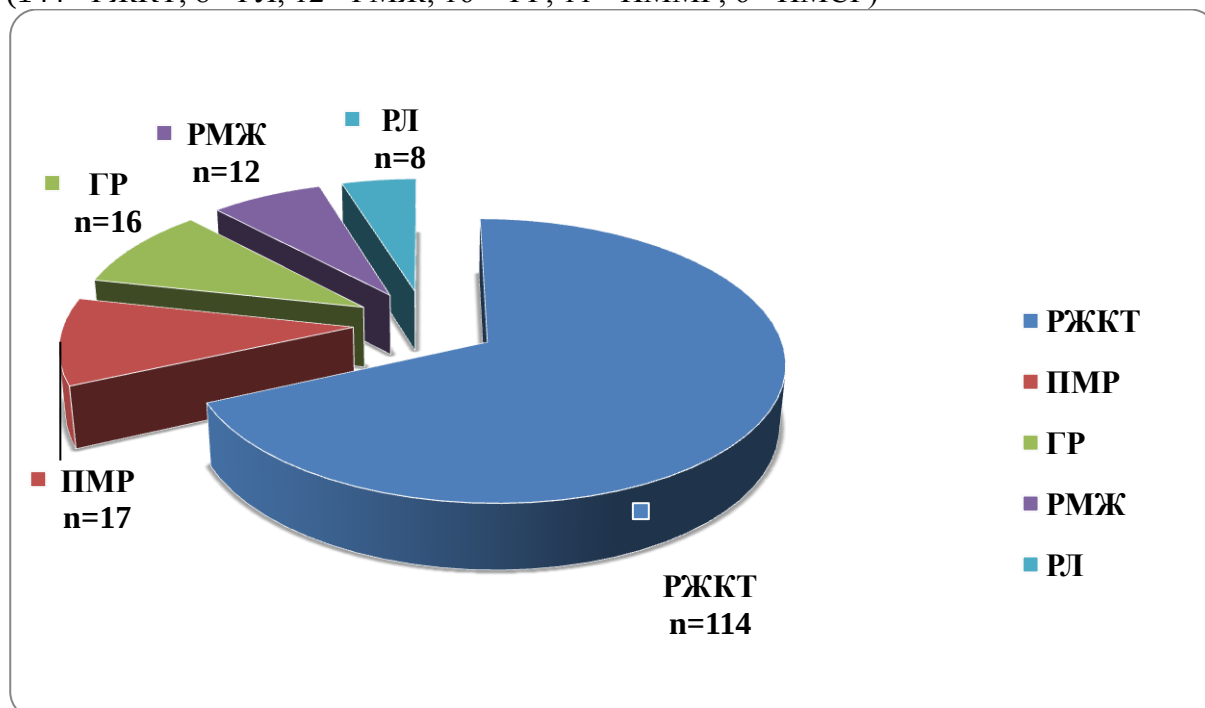


Рисунок 3. Распределение больных по локализации рака (n=167).

Медиана возраста 60 лет. Д-димер (Д-д) оценивали на автоматическом коагулометре «ACL Elite Pro», используя плазму крови. Больные ранжированы по значению Д-д и разделены на три группы. 1 группа (n= 65) – <500 нг/мл, 2 группа (n= 58) – в интервале 500 – 2000 нг/мл, 3 группа (n= 44) -> 2000 нг/мл

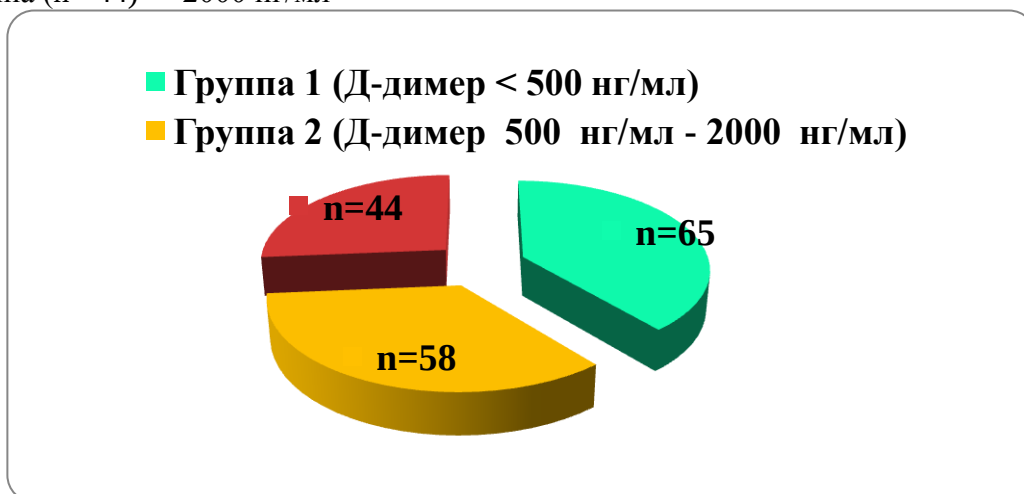


Рисунок 4. Распределение больных по группам в зависимости от значений Д-димера (n=167).

Принимали во внимание осложнения не только со стороны системы гемостаза: наличие инструментально подтвержденных тромботических (тромбозы, ТЭЛА) и геморрагических осложнений (кровотечения), но и прогрессирование основного заболевания, наличие метастазирования в региональные лимфатические узлы (л/у), печень, легкие, кости, наличие инфекционных осложнений (абсцессы, перитониты, сепсис). Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft, Inc., США) для персонального компьютера, используя методы непараметрического и параметрического анализа.

Результаты и их обсуждение. Тромбозы инструментально подтверждены у 7% пациентов (12), что совпадает с данными литературы и нашими собственными исследованиями. Немаловажную роль играет проводимая антикоагулянтная профилактика. Кровотечения – у 8% (14), ДВС–2% (3), инфекционные осложнения - 11% (19), диссеминация в л/у – 10% (16), в печень, легкие, кости – 39% (65). Летальный исход – 10% (16)

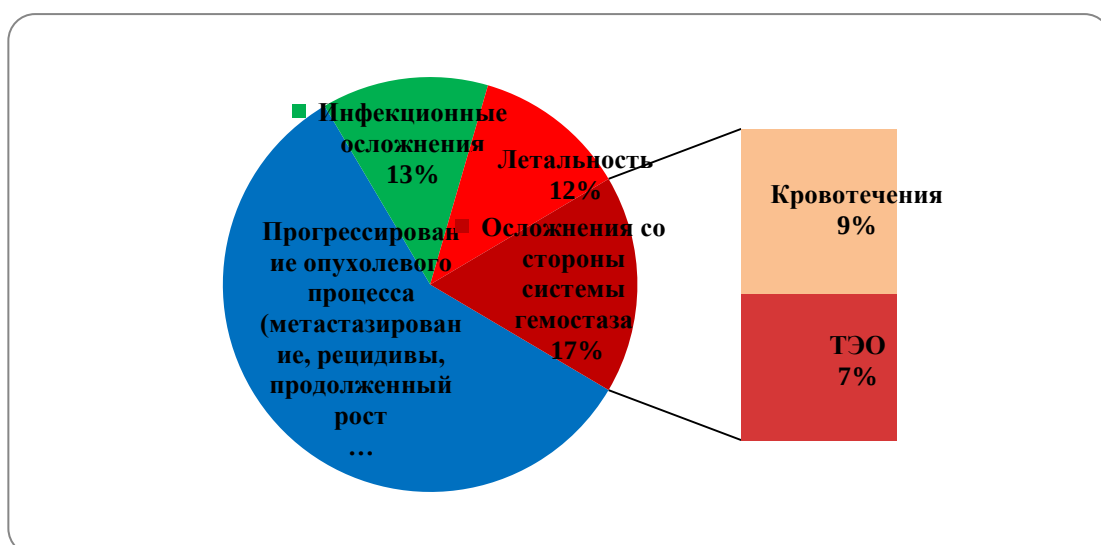


Рисунок 5. Структура осложнений противоопухолевого лечения больных раком (n=142)

В 1-й группе медиана Д-д – 243 нг/мл, во 2-й и 3-й - 983 нг/мл, 4372 нг/мл соответственно

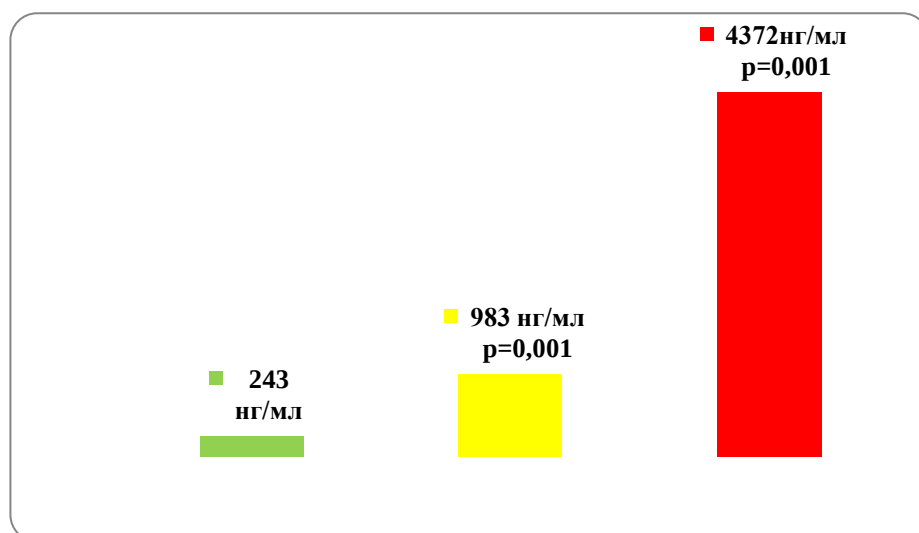


Рисунок 6. Значение медиан Д-димера у больных раком по группам.

Различия статистически значимы ($p=0,001$). ТЭО наблюдались во всех трех группах. В 1-й – 2 пациента (3%). Д-д не превышал 500 нг/мл, максимальное число случаев в 3-й группе – 7(16%). Инфекционные осложнения в 1-ой группе не наблюдались, однако во 2-й и 3-й составили 14% и 27% соответственно. Метастазирование в л/у преобладало в 1-й группе – 25%, во 2-й – 12%, а в третьей – таких больных не было. Отдаленные метастазы преобладали во 2-й и 3-й группах – 45% и 48%, в 1-й группе они встречались в два раза реже. Летальность также преобладала в 3-й группе – 23%, составив в 1-й группе – 1%. Кровотечения встречались во 2-й и 3-й группе в два раза чаще, чем в 1-й.

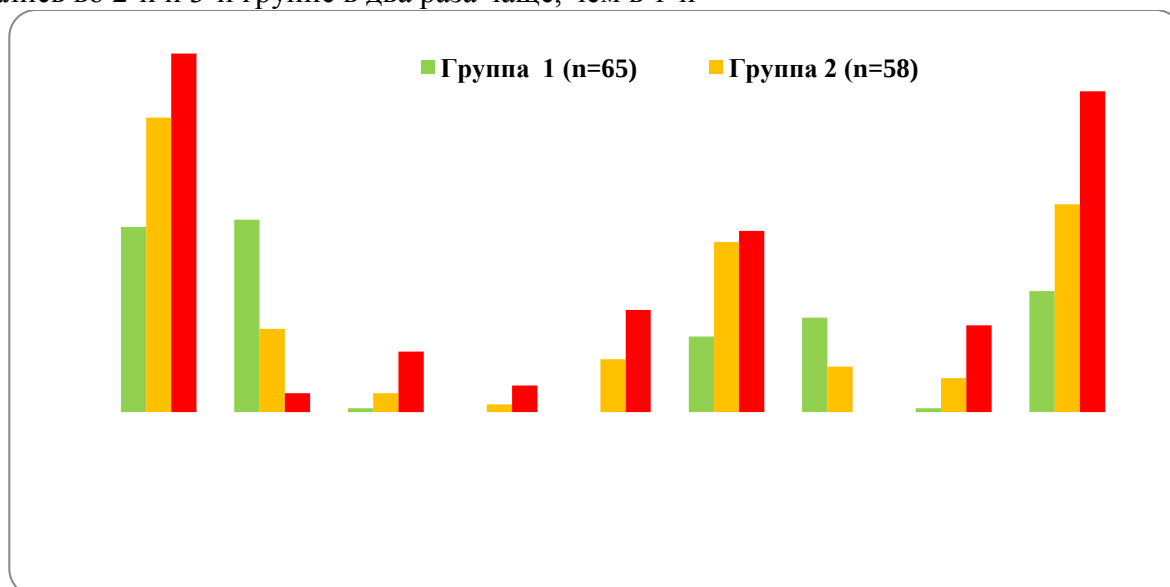


Рисунок 7. Частота встречаемости (%) и виды осложнений у больных раком по группам.

Анализ полученных результатов показал, что высокая величина Д-д сопряжена с тяжестью состояния больного, обусловленного прогрессированием основного заболевания, отдаленным метастазированием, сочетанием как тромботических, геморрагических так и инфекционных осложнений. Чем выше значение показателя, тем выше риски летального исхода.

Выводы. Таким образом, уровень Д - димера у больных онкозаболеваниями отражает не только и не сколько прокоагуляционную активность системы гемостаза, но и является показателем состояния гомеостаза, формирующегося при сложном метаболическом взаимодействии опухоли, ее окружения и организма в целом. Особенно высокие значения Д-

димера наблюдались у больных при наличии прогрессирования основного заболевания (продолженный рост, метастазирование, рецидивы). Для определения диагностической ценности Д-димера в онкологической клинике целесообразны дополнительные исследования, в том числе и для оценки его роли в диагностике истинных тромбоэмболических осложнений.

Список литературы

1. Lu J, Chen S, Li X et al. Gastrointestinal stromal tumors: Fibrinogen levels are associated with prognosis of patients as blood-based biomarker. *Medicine (Baltimore)* 2018;97: e0568
2. Go SI, Lee MJ, Lee WS, Choi HJ et al. D-Dimer Can Serve as a Prognostic and Predictive Biomarker for Metastatic Gastric Cancer Treated by Chemotherapy. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e951.
3. Kilic L, Yildiz I, Sen FK et al. D-dimer and international normalized ratio (INR) are correlated with tumor markers and disease stage in colorectal cancer patients. *Cancer Biomark.* 2015;15:405–411
4. Wolny-Rokicka E., Brzezniakiewicz-Janu K., Wydmanski J. et al. Analysis of haemostasis biomarkers in patients with advanced stage lung cancer during hypofractionated radiotherapy treatment *Journal of International Medical Research* 2018 May; 46(5): 1876–1883.
5. Hong Dai, Hongxing Zhou, Yingxin Sun, Zhe Xu, Shuo Wang, Tongbao Feng, and Ping Zhang. D-dimer as a potential clinical marker for predicting metastasis and progression in cancer. *BiomedRep.* 2018 Nov; 9(5): 453–457.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ НАСЕЛЕНИЯ АНДИЖАНСКОЙ ОБЛАСТИ ЗА ПОСЛЕДНИЕ 10-ЛЕТНЕЙ ПЕРИОД НАБЛЮДЕНИЯ (2007-2018 Г)

Абдихакимов А.Н., Мамарасулова Д.З., Турсунов Д.М., Зияева З.А., Исаев З.Н.

Андижанский филиал Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии. Андижанский государственный медицинский институт.

Начиная с 2017 года, когда правительством Республики Узбекистан была принята стратегия развития здравоохранения до 2021 года, в которой четко определены задачи по онкологической службе, которые позволяют улучшить ситуацию по раннему выявлению злокачественных новообразований, изменить пропорцию контингентов накопления в сторону ранних стадий рака, а также увеличить 5-ти летнюю выживаемость в случае постановки диагноза злокачественных новообразований (далее - ЗНО). Регулярный анализ данных государственной статистики позволяет лицам, принимающим решения и службе главного специалиста эффективно использовать бюджетные средства на развитие онкологической службы и поддерживать программы, направленные на улучшение показателей статистики. В тезисе проводится анализ статистических данных по заболеваемости состоянию онкологической помощи в Андижанской области за период 2007-2018 гг. По данным государственной медицинской статистики Андижанского филиала республиканского научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии по форме № 007. Расчет прироста убыли показателей за 10-летний период проводился с предварительным выравниваем динамических рядов. Рассчитаны структура ЗНО и заболеваемость по полу. Онкологическая статистика позволяет проследить ситуацию с состоянием онкологической помощи в Андижанской области на протяжении последних 10 лет.

В 2017 году вышел указ Президента Республики Узбекистан №2866 «О мерах по дальнейшему развитию онкологической службы и совершенствованию онкологической помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы». В 2007 г. в Андижанской области было выявлено 1783 случаев ЗНО, из них в 47,1 % у мужчин и в 52,9 % у женщин. В 2017 год показатель составил 1685 случаев ЗНО: из них в 41,6 % у мужчин и 58,4 % у женщин.

После указа №2866, которая была направлена на проведение массовых профилактических осмотров и выявление ЗНО на ранних стадиях среди населения Андижанской области. Результаты работы осмотров дала на значительные изменения на конец 2017 года. Была разработана программа направленная на улучшение онкослужбы на уровне первичного звена (СВП, центральные районные поликлиники), профилактические осмотры, осведомление населения выступлениями ведущих специалистов-онкологов через СМИ (ТВ, радио), благодаря которому поднялся уровень медицинской культуры и знания простого населения, где они ознакомились с начальными симптомами различных ЗНО, что повысило обращаемость в медицинские специализированные учреждения. По анализу данных 2007 и 2017 г количество первично выявленных больных было намного ниже, несмотря на рост демографического показателя населения который увеличился почти на 16%. После применения вышеуказанных комплексов мер по раннему выявлению в 2018 г количество первично выявленных больных составил 1820 случаев, который увеличился на 7.4% по сравнению с 2017 годом. Можно сделать следующее заключение, что повышение медицинского знания населения значительно может помочь в выявлении опухолевых процессов на ранних стадиях, что будет способствовать более эффективному лечению ЗНО.

НАШ ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫМИ СТРОМАЛЬНЫМИ ОПУХОЛЯМ

Аскаралиев Х.А, Абдылдаев Т.А, Тургунбаев У.А, Исаева Н.К.

Национальный центр онкологии и гематологии Министерство Здравоохранения Кыргызской Республики, г. Бишкек.

*Email: dr.axa@mail.ru

Актуальность. Гастроинтестинальная стромальная опухоль (ГИСО) – наиболее распространённая мезенхимальная опухоль желудочно-кишечного тракта, составляющая 1-3% от всех гастроинтестинальных опухолей. Как правило, ГИСО обусловлена мутацией в гене KIT или PDGFRA, окраска на *c-kit* вариабельна.

Цель исследования: Исследования возможности повышения эффективности лечения больных ГИСО.

Материалы и методы исследования

В отделении химиотерапии Национального центра онкологии и гематологии проведено лечение 27 первичных больных гастроинтестинальными стромальными опухолями.

В исследовании включены больные, у которых диагноз ГИСО подтвержден гистологически и иммуногистохимически. Проведена таргетная терапия препаратом первой линии Иматиниб (Гливек) 400 мг в сутки, внутрь, длительно до проявления признаков прогрессирования заболевания. При прогрессировании заболевания рекомендована эскалация дозы препарата до 800мг/сутки, или переход на вторую линии таргетной терапии Сунитинибом 50мг/сутки 4 недели с 2-х недельным перерывом.

Результаты

С ноября 2009 года по январь 2020 года выявлено 27 первичных больных с диагнозом ГИСО.

Средний возраст 54 (30–82) года, мужчин – 13, женщин – 14. Локализации опухоли: желудок – 12 (44,44%) больных, кишечник – 12 (44,44%) больных, мягких тканей брюшинного пространство – 2 (7,40%) больных, поджелудочная железа - 1 (3,72%) больная. Радикальная операция выполнена 24 больным (всем больным с локализованной ГИСО). Биопсия из опухоли 3 больным. По прогностическим группам: очень низкий – 3 больных, низкий – 11 больных, промежуточный – 8 больных, высокий – 5 больных.

26 больных получили таргетную терапия Иматинибом в дозе 400 мг в сутки внутрь.

11 (40,74%) больным после радикальной операции продолжается адьювантная терапия Иматинибом 400мг в сутки более 36 месяцев, у 15 (55,55%) длительность таргетной терапии составляет от 1-го до 36 месяцев. У одного больного (группа неблагоприятного прогноза) на фоне таргетной терапии Иматинибом 400мг в сутки через 12 месяцев зафиксировано прогрессирование заболевания и летальный исход.

В ходе лечения Иматинибом отмечены следующие побочные явления: тошнота – у 7 больных, снижение аппетита – у 4 больных, слабость I степени – 8 больных, анемия I степени – 5 больных.

Заключение:

Таким образом, радикальная операция возможна более чем 88,9 % больных с впервые выявленной ГИСО. Адьювантная таргетная терапия Иматинибом в стандартном рекомендованном режиме является эффективной, с удовлетворительным профилем токсичности.

ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫЙ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Бехтерева С.А., Ратнер Е.В., Новикова Т.С.

ГБУЗ Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины
Email: bekhterevasvetlana@gmail.com

Цель исследования: провести анализ сочетаний, возраста, интервалов возникновения, первично-множественных злокачественных новообразований (ПМЗНО) молочной железы, лечившихся в ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины» на протяжении 10 лет (с 2003 по 2013 годы); провести анализ 1,3- и 5-летней общей скорректированной выживаемости (СВ) больных ПМ ЗНО молочной железы (МЖ) по сравнению с контрольной группой больных солитарным раком МЖ у женщин за 10 лет с использованием базы данных популяционного ракового регистра Челябинской области.

Материал и методы: объектом исследования явились больные ПМЗНО МЖ, лечившиеся в период с 2003 по 2013 годы. Методом сплошной выборки проводился анализ историй болезни больных ПМОЗНО МЖ: анализ сочетаний, интервалов, стадии, возраста больных. Показатели выживаемости онкологических больных Челябинской области рассчитывались автоматизировано с использованием приложения к ПРР «Расчёт показателей выживаемости». Для расчёта показателей выживаемости было отобрано 13264 больных солитарным раком МЖ. Из этой популяции больных были отобраны больные ПМ ЗНО МЖ у женщин - 336 (2,53%) больных.

Результаты: анализ сочетаний ПМ РМЖ за 10 лет (2003-2012 г) по данным ГБУЗ ЧОКЦОиЯМ показал, что преобладали метакронные опухоли (72,35%), чаще встречался билатеральный рак МЖ и сочетания с гормонозависимыми ЗНО при среднем интервале между первой и второй опухолью $8,9 \pm 0,55$ г., между второй и третьей $6,41 \pm 1,47$ г. Средний возраст больных с первой опухолью составил $47,6 \pm 1,0$ г, со второй $54,4 \pm 1,0$ г. Синхронные опухоли выявлялись в 27,6% наблюдений. Чаще рак МЖ синхронно сочетался с ЗНО другой МЖ, эндометрия и яичников. При ПМ раке МЖ преобладали ранние стадии: I – 29%, II – 54%, III – 15%, IV – 2%. В контрольной группе I и II стадии заболевания составляют 67,2%. 1-годовая СВ при ПМ раке МЖ составила $96,1 \pm 1,1\%$ против $89,2 \pm 0,3\%$ в контрольной группе, 3-летняя $78,5 \pm 2,3\%$ против $74,4 \pm 0,4\%$, пятилетний рубеж пережили $70,8 \pm 2,5\%$ больных против $66,1 \pm 0,4\%$ при солитарном раке МЖ. Пятилетняя выживаемость больных ПМРМЖ оказалась на 4,7% выше, чем при солитарном РМЖ.

Выводы: Таким образом, количество ЗНО у больной раком МЖ не влияет на прогноз заболевания при условии раннего выявления, радикального лечения и тщательного динамического наблюдения после лечения первой опухоли.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ПОЛУЧАЮЩИХ ДИСТАНЦИОННУЮ ЛУЧЕВУЮ ТЕРАПИЮ.

Гриценко С.Е.

ФГБОУ дополнительного профессионального образования Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования министерства здравоохранения Российской Федерации

Тел.: +7 910-404-00-35, e-mail: se_gritsenko@mail.ru

Целью настоящего исследования был поиск инструментов, повышающих качество лечения больных раком предстательной железы (РПЖ) при проведении комплексной терапии, путем снижения частоты, степени выраженности и длительности лучевых реакций, оптимизации методик лучевой терапии.

Материалы и методы. В исследовании участвовали пациенты с верифицированным раком предстательной железы без признаков генерализации процесса, не имеющие противопоказаний к проведению лучевой и гормональной терапии.

Лечение начинали после установления стадии заболевания с гормональной терапии. Дистанционную лучевую терапию (ДЛТ) проводили, начиная со 2 – 3 месяца от начала гормональной терапии. Для улучшения уродинамики, по показаниям, назначали α -блокаторы. ДЛТ проводили по радикальной программе в режиме классического фракционирования дозы, методом двухосевой или двухсекторной ротации. На первом этапе мишенью являлась предстательная железа, семенные пузырьки, парапростатическая клетчатка и лимфоузлы малого таза до СОД 50 Гр. Вторым этапом проводилось дооблучение предстательной железы и семенных пузырьков до СОД 72 – 74Гр. В случаях «позитивного» хирургического края или местного рецидива после радикальной простатэктомии, ДЛТ проводили, начиная с первого месяца после операции на ложе удаленной предстательной железы, парапростатическую клетчатку, лимфоузлы малого таза до СОД 60-74Гр.

Для устранения СНМП, обусловленной РПЖ, применяли тамсулозин 0,4 мг или доксазозин 1-2 мг один раз в сутки в течение 4-12 недель. Оценивался средний балл по шкале IPSS через 1, 3, 6 месяцев от начала лечения по сравнению с исходным уровнем.

Результаты. В клинике РМАПО с 2010г. получили комплексное лечение 395 больных РПЖ. У 65,66% больных применение гормональной терапии и α -блокаторов позволило уменьшить лучевые реакции и провести ДЛТ без перерыва для их купирования.

Выводы. Оптимальным сроком для ДЛТ по радикальной программе является 3 месяц от момента начала гормональной терапии. Это позволяет уменьшить объем первичной опухоли, мишень облучения и снизить обструктивный компонент.

Применение α -блокаторов пациентам, получающим ДЛТ, приводит не только к снижению показателей IPSS, но и уменьшению выраженности лучевых реакций. Тем самым достигается лучший результат лучевой терапии при минимальном показателе.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ДИСПЛАЗИЯМИ ШЕЙКИ МАТКИ

Данькина И.А.¹, Данькина В.В.¹, Чистяков А.А.², Данькин К.В.¹

¹ ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», кафедра акушерства и гинекологии

² ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», кафедра онкологии и радиологии

e-mail: vip.ilada@mail.ru

Актуальность. Дисплазии шейки матки (CIN) на фоне инфицирования вирусом папилломы человека (ВПЧ 16, 18 типов) является основной этиологической причиной возникновения рака шейки матки у женщин репродуктивного возраста.

Цель: оценить эффективность применения препарата «Новирин» и вагинальных свечей «Цервикон-ДИМ» в комплексном лечении пациенток с подтвержденной дисплазией слизистой шейки матки различной степени тяжести (CIN I-III).

Материалы и методы. Нами обследовано и пролечено 32 пациентки с CIN I-III, у которых обнаружен ВПЧ 16, 18 типа. Все пациентки были разделены на две группы. В I группу вошли 23 пациентки (71%), у которых при цитоморфологическом исследовании была обнаружена CIN I-II, во II группу – 9 пациенток (29%) с CIN III. Больные I группы получили препарат «Новирин» и вагинальные свечи «Цервикон-ДИМ» в течение 4 недель. Больным II группы проведено комплексное лечение: электрокоагуляция шейки матки, после которой они принимали препарат «Новирин» и вагинальные свечи «Цервикон-ДИМ» от 2 до 6 курсов терапии. Всем пациенткам после лечения контролировали ВПЧ.

Результаты. После лечения у 35% больных I группы ВПЧ неопределялся. Пациентам этой группы назначался препарат «Новирин» еще на 3 месяца с профилактической целью. У 65% больных II группы количественный титр ВПЧ снизился, стал клинически менее значимым. Через 6 месяцев после проведенного комплексного лечения при повторном обследовании на ВПЧ у 70% обследуемых ВПЧ не обнаружено, у 30% - носительство, без каких-либо проявлений при цитологическом и кольпоскопическом исследовании.

Выводы. Учитывая тот факт, что ВПЧ является основным фактором в возникновении дисплазии и рака шейки матки, комплексное противовирусное лечение необходимо проводить при любой степени тяжести дисплазии, не дожидаясь самостоятельной элиминации вируса из организма.

ПРИМЕНЕНИЕ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С АТИПИЧЕСКОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ИЛИ РАКОМ ЭНДОМЕТРИЯ

Данькина И.А.¹, Данькина В.В.¹, Чистяков А.А.², Данькин К.В.¹

¹ ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», кафедра акушерства и гинекологии

² ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», кафедра онкологии и радиологии

e-mail: vip.ilada@mail.ru

Актуальность. Рак эндометрия является одной из важных медицинских проблем, приоритетный характер которой обусловлен увеличением заболеваемости и смертности. Среди всех злокачественных новообразований женских половых органов рак эндометрия составляет 15,7% и развивается преимущественно у женщин в постменопаузальный период. Наряду с этим клинические наблюдения свидетельствуют о возникновении рака эндометрия и в репродуктивном возрасте – до 22%. Применение гормональной терапии у больных молодого возраста с раком эндометрия I стадии (T1M0N0) позволяет проводить эффективное органосохраняющее лечение.

Цель. Исследовать результаты органосохраняющего лечения у больных с диагностированной атипической гиперплазией эндометрия или раком эндометрия I стадии (T1M0N0).

Материалы и методы. Нами проанализированы результаты применения гормонотерапии у 12 больных с атипической гиперплазией эндометрия и у 19 больных с I стадией рака эндометрия (T1M0N0). Средний возраст пациенток составил 32,4 года. Показаниями к применению гормонотерапии: небольшое распространение опухоли в полости матки, высокая степень дифференцировки новообразования, показатели гормонозависимости (выявление патогенетического типа заболевания, определение рецепторов эстрадиола и прогестерона, чувствительность к гестагенам), определение иммуногистохимических показателей рака эндометрия. Органосохраняющее лечение предусматривает 2 этапа: первый - под воздействием высоких доз гестагенов происходит постепенное повышение дифференцировки опухоли и второй - проводится коррекция нарушенного гормонального гомеостаза для восстановления нормального овуляторного менструального цикла. После 6-8 месяцев применения гормонотерапии проводили контрольную гистерорезектоскопическую ревизию и биопсию эндометрия или диагностическое выскабливание полости матки с последующим решением вопроса о продлении гормонотерапии гестагенами или формировании менструального цикла с овуляцией.

Результаты. У 7 пациенток с атипической гиперплазией эндометрия и у 6 с раком эндометрия T1M0N0 восстановлен менструальный цикл с овуляцией после проведенного лечения, признаков рецидива заболевания не отмечалось.

Выводы. Увеличение среди больных атипической гиперплазией эндометрия и раком эндометрия T1M0N0 женщин репродуктивного возраста требует применения органосохраняющих методов лечения, что позволит сохранить менструальную и детородную функции женского организма.

ИММУНОТЕРАПИЯ ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ

Долгополов И.С., Менткевич Г.Л., Брюховецкий А.С.

Клиника восстановительной интервенционной неврологии и терапии «НейроВита», г. Москва, Каширское ш., 23.

e-mail: irdolgopolov@gmail.com

Цель: оценка эффективности иммунотерапии (ИТ) у пациентов с нерезектабельными глиомами головного мозга крайне неблагоприятного прогноза.

Материалы и методы: включено 8 пациентов, средний возраст 10 (2-19) лет. У 3 больных диагностирована анапластическая астроцитома (АА) (1ый - рецидив-1, 2ой рецидив- 2), у 3 - мультиформная глиобластома (МГБ) (1ый рецидив-1, 2ой рецидив- 2, 3ий рецидив-1) и у 2 – прогрессирующая глиома ствола ГМ. Все пациенты, кроме одного в возрасте 2 лет, получили максимальную дозу ЛТ, включая, гамма-нож, и в среднем 4 (2-8) курсов ХТ. Средний интервал до первого рецидива составил 12 (4-16) мес., второго 5 (1-8) мес. Программа включала в себя сочетанное применение аутологических дендритных противоопухолевых вакцин (ДВ) и интратекальных/интравентрикулярных повторных инъекций донорских аллогенных иммунокомпетентных лимфоцитов(аллоИК). Донорами аллоИК выступали близкие родственники пациентов. В 4 случаях донором аллоИК была мать пациента (совместимость по HLA 3/6 в 3 случаях и 4/6 в 1 случае), в 3 – отец (HLA 3/6) и в одном – бабушка пациента (HLA 1/6). Источником опухолевых антигенов являлась опухолевая ткань, полученная при хирургическом вмешательстве. На первом году терапии проводилось 21 введение аллоИК и 15 введение ДВ. В дальнейшем ритм введений зависел от ответа и переносимости терапии.

Результаты: Всего произведено 103 интратекальных (интравентрикулярных) инъекции итИК, в среднем проведено 14 (4-40) итИК и 11 (2-30) введения ДВ. В 8% случаев развился постпункционный синдром. Не наблюдалось развития менингеального, гидроцеального или судорожного синдромов.

Безрецидивный интервал от момента начала ИТ более 5 лет отмечен у 3 пациентов (1 больной с 3м рецидивом МГБ, 1 больной с первым рецидивом АА и 1 больной со 2ым рецидивом АА). При этом на МРТ и ПЭТ-КТ опухоли не выявлялись через 12-18 мес. от начала ИТ. У пациента с МГБ прекратились эпилептические припадки через 2 мес. от начала ИТ. Этот пациент жив >130 мес. без признаков прогрессирования заболевания. У пациентов с АА отмечено развитие вторичной опухоли ГМ через 71 мес. и рецидив первичной опухоли через 67 мес. от начала ИТ, соответственно. Оба пациента погибли. Пять больных от прогрессирования опухоли в срок от 1 до 4 мес. от начала ИТ.

Выводы: Адоптивная ИТ аллогенными донорскими лимфоцитами в комбинации с персонифицированными ДВ показала свою эффективность в ограниченной группе потенциально инкурабельных пациентов с глиомами ГМ. К несомненным плюсам можно отнести ее низкую токсичность и хорошую переносимость. К минусам невозможность на данный момент прогнозировать ее эффективность и управлять иммунологическими феноменами *in vivo*. Полученные данные требуют подтверждения на большей группе пациентов в рамках исследовательских протоколов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ КАСТРАЦИОННО-РЕФРАКТЕРНОМ РАКЕ ПРОСТАТЫ (КРРПЖ)

Исаева Н. К.^{1*}, Абдылдаев Т.А.^{1,2}, Аскаралиев Х.А.²

Национальный центр онкологии и гематологии МЗ КР, г. Бишкек.

*Email: nazisaeva78@gmail.com

Цель исследования. Оценка химиотерапии первой линии при КРРПЖ.

Материалы и методы. Возможности химиотерапии оценены у 18 больных с КРРПЖ, ранее получавших гормонотерапию в режиме МАБ у11 (15,7%) из 70 пациентов и 7 (15,9%) из 44 больных, которым проводилась неоадьювантная гормонотерапия с последующей лучевой терапией. Уровень ПСА у всех превышал норму от 22,4 до 180 нг/мл. Все больные имели распространенный опухолевый процесс с поражением костей (44,4%), метастазы в лимфатических узлах у 6 (33,3%) и в легкие у 4 (22,2%). Качество жизни до начала химиотерапии оценено по шкале ВОЗ, и его распределение было следующим: ВОЗ 0 – 2 (11,1%), ВОЗ -1 – 6 (33,3%), ВОЗ-2 – 10 (55,6%) больных. Медиана возраста - 68 года (56-81 лет). II стадия - 1 больной (5,6%), III стадия – 7 больных (38,8%), IV стадия 10 больных (55,6%). Все больные имели морфологическую верификацию диагноза. Использовали режим химиотерапии: Доцетаксел 75 мг/м² в/в. кап. 1- часовая инфузия в 1-й день, Преднизалон длительно (циклы повторяли каждые 3 недели).

Результаты лечения. Снижение ПСА отмечалось у 11 (61,1%), из них на 50% у 8 (44,4%). У 2 больных метастазы в легкие и у 1 в печень и подвздошные лимфоузлы. Из них только у 1 пациента отмечалась полная ремиссия после 4 курсов химиотерапии (доцетаксел+преднизалон). 13 месяцев рентгенологически метастазы в легких не определялись. Качество жизни на фоне проводимой химиотерапии улучшилось у 50% больных.

Токсичность введения доцетаксела оказался относительно благоприятным. Частыми были негематологическая токсичность (слабость-53%, тошноты-41% и рвоты-32%), купировались антиэметиками, анорексия-32%, аллопеция-56%, I-II степени токсичности.

Выводы. Стандартом 1-й линии химиотерапии больных КРРПЖ является комбинация доцетаксела с преднизалоном. Длительность химиотерапии зависит от переносимости и эффективности, но, как правило, не должна быть менее 4 циклов. Проведение интермиттирующей химиотерапии подтверждается данным исследованием, позволяющий повторному назначению доцетаксела.

ЛИМФОМА БЕРКИТТА В СТРУКТУРЕ ВИЧ-АССОЦИИРОВАННЫХ АГРЕССИВНЫХ ЛИМФОМ У ПАЦИЕНТОВ С ПЛОХИМ СОМАТИЧЕСКИМ СТАТУСОМ

Капланов К.Д.^{1,2}, Клиточенко Т.Ю.¹, Шипаева А.Л.¹, Жаворонкова В.В.¹, Широкова М.Н.¹, Матвеева И.В.¹, Выскуб Г.Ю.¹

¹ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер»

²ГБУ «Волгоградский медицинский научный центр»

***Email:** kamilos@mail.ru

Цель: Проанализировать результаты терапии случаев с ВИЧ-ассоциированной лимфомой Беркитта и крайне тяжелым исходным соматическим статусом - ECOG 3-4 баллов на момент госпитализации.

Материалы и методы: с 2015 по 2019 год среди госпитализированных ВИЧ-инфицированных пациентов с агрессивными лимфомами 14 случаев характеризовались крайне тяжелым соматическим статусом и ECOG 3-4 баллов: 5 случаев были представлены лимфомой Беркитта (ЛБ) с лейкемизацией (2 мужчин и 3 женщин), 4 случая плазмобластной лимфомой и 5 случаев диффузной В-крупноклеточной лимфомой. Два случая ЛБ характеризовались поражением кроме костного мозга - матки и почек с развитием ХПН IV-V (клиренс креатинина менее 20 мл в мин) и матки и яичников у другой пациентки. У одного пациента отмечалось поражение теменной области больших полушарий, у другого – головного, спинного мозга, с развитием нейрорлейкемии, нижним парапарезом, нарушением функции тазовых органов, поражением желудка и поджелудочной железы. Во всех случаях показатели ЛДГ превышали верхнюю границу нормы в 3 и более раз. Показатели вирусной нагрузки составляли от 21 000 до 66 000 копий/мл, количество CD4+ клеток в периферической крови в двух случаях менее 200 клеток/мкл. Почти во всех случаях ЛБ ВААРТ терапия была начата после первого блока NHL-BFM-90 с модификацией. Модификация состояла в проведении первым блоком В и введение первой дозы высоких доз метотрексата с отсрочкой к концу первого/началу второго блока. Случаи с ДВККЛ и плазмобластной лимфомой получали R-CHOP или DA-EPOCH-терапию.

Результаты: наилучшие показатели ОВ отмечены в группе с ЛБ – в настоящее время живы 4 пациентов из 5, общая 5 – летняя выживаемость составила 80%. Гематологическая токсичность блоковой терапии была представлена нейтропениями III – IV степени по ВОЗ длительностью 4 – 11 дней и тромбоцитопениями II – IV степени длительностью 6 – 10 дней. Антибиотическая терапия и стимуляция Г-КСФ проводилась во всех случаях и включала карбапенемы, линезолид и эхинокандины. Максимальная потребность в аппаратном тромбоконцентрате – 10 доз после одного из блоков АА.

Выводы: выполнение блоковой терапии у пациентов с ВИЧ-ассоциированной ЛБ в условиях онкологического диспансера возможно, позволяет достигнуть хороших результатов, но требует высококвалифицированного врачебного и среднего медицинского персонала, а также адекватной сопроводительной терапии.

ХИМИОЭМБОЛИЗАЦИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ МЕТАСТАЗАХ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

Петросян А.П.¹, Кучеров В.В.¹, Фалалеева Н.А.¹, Петров Л.О.¹, Трифонов Ф.А.¹,
Надинский Д.О.¹

¹Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Введение. Химиоэмболизация – один из методов регионарной терапии опухолей различных локализаций. Метод основан на локальной химиотерапии злокачественных новообразований путём эмболизации питающей опухоль артерии эмболизирующим материалом, содержащим противоопухолевый препарат. Химиоэмболизация печени (ХЭПА, Transcatheter arterial chemoembolization, TACE, TAxЭ) – одна из рентгенэндоваскулярных методик, рекомендованная во всем мире, как метод лечения гепатоцеллюлярного рака и метастазов колоректального рака в печень.

Метастазы колоректального рака в печень возникают более чем у 50 % пациентов и являются основной причиной смерти этой категории больных. Доказано, что без лечения медиана выживаемости этих пациентов не превышает 6 месяцев. При этом, хирургическое лечение возможно не более чем в 20-30% случаев, а при проведении системной химиотерапии медиана выживаемости составляет 2 года, а 5-летняя выживаемость – 0%. В 2016 году Европейское Общество Онкологов (ESMO) выпустило гайдлайны, в которых ХЭПА рекомендована для лечения метастазов в печень колоректального рака: для пациентов с поражением печени при неэффективности доступного химиотерапевтического лечения химиоэмболизация может рассматриваться в качестве лечения; химиоэмболизация при метастазах колоректального рака может включаться в более ранние линии терапии для усиления эффекта, однако, в рамках клинических исследований. Кроме того, согласно клиническим рекомендациям Ассоциации онкологов России (АОР), выпущенных в 2020 году, различные методы эмболизации печеночной артерии, внутриартериальная химиотерапия могут применяться у отдельных пациентов с изолированным или преобладающим метастатическим поражением печени при исчерпании возможностей системной терапии.

Цель исследования: изучение безопасности эффективности применения ХЭПА у больных с метастазами колоректального рака.

Материалы и методы. Исследование проводилось на базе отделений рентгенохирургических методов диагностики и лечения, противоопухолевого лекарственного лечения и лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области МРНЦ им А.Ф. Цыба. В анализ было включено 37 пациентов, с колоректальным раком и метастазами в печень. Больные были разделены на две группы. В первую группу (n=16) вошли больные с изолированным или преобладающим метастатическим поражением печени при исчерпанности возможностей системной химиотерапии. Вторую группу (n=21) составили больные с удаленным первичным опухолевым очагом, с изолированным метастатическим поражением печени, с объемом поражения не более 70% паренхимы.

Протокол лечения первой группы больных (n=16) включал выполнение масляной химиоэмболизации печени по схеме 5-Фторурацил+Доксорубин (250 мг + 50 мг) на фоне системной терапии Регорафенибом. Протокол лечения второй группы больных (n=21) включал выполнение масляной химиоэмболизации печени по схеме 5-Фторурацил+Оксалиплатин (250 мг + 100 мг) на фоне системной терапии по схеме

FOLFOX+Бевацизумаб по следующей схеме: 3 курса системной химиотерапии → КТ-контроль → ХЭПА и т.д.

Масляная химиоэмболизация печени выполнялась в обеих группах по следующей схеме:

- 1) Пункция бедренной артерии с установкой интродьюсера
- 2) Аортография на уровне чревного ствола
- 3) Целиакография
- 4) Катетеризация правой печеночной артерии → введение 170 мг 5-Фторурацила → введение масляного химиоэмболизата (70 % химиопрепарата + 7 мл Липиодола) → механическое окклюзирование артериальных ветвей гемостатической губкой.
- 5) Катетеризация левой печеночной артерии → введение 80 мг 5-Фторурацила → введение масляного химиоэмболизата (30 % химиопрепарата + 3 мл Липиодола) → механическое окклюзирование артериальных ветвей гемостатической губкой.
- 6) Удаление катетера и интродьюсера
- 7) Гемостаз

Клиническая оценка ответа опухоли проводилась по данным СКТ согласно критериям, RECIST 1.1.

Результаты. Тяжелых осложнений и летальных исходов, связанных с химиоэмболизацией печени не наблюдалось. Технический успех достигнут у 100 % больных.

В первой группе (n=16) выполнено суммарно 38 курсов ХЭПА (2,3 ХЭПА на пациента). 7 больных из 16 умерло через 8-14 (медиана = 10) месяцев после начала внутриартериальной терапии. Медиана общей выживаемости после начала 1 линии системной ХТ = 24 мес. 9 больных находятся в процессе терапии. По RECIST1.1: частичный ответ достигнут у 2 больных, стабилизация – у 5 больных, прогрессия – у 2 больных.

Во второй группе (n=21) выполнено суммарно 65 курса ХЭПА (3,1 ХЭПА на пациента). 6 пациентов (28 %) из нерезектабельного состояния перешли в резектабельные. Двое из них прооперированы, получен патоморфоз 3 и 4 степени; 4 пациента находятся на этапе дообследования и подготовки к операции. 15 больных находятся в процессе терапии. По RECIST1.1: частичный ответ достигнут у 4 (26 %) больных, стабилизация – у 9 (60 %) больных, прогрессия – у 2 (13 %) больных. При суммарной оценке объективных ответов во второй группе больных оказалось, что частичный ответ был достигнут у 10 больных из 21 (47 %), стабилизация – у 9 больных из 21 (43 %), прогрессия – у 2 больных из 21 (9 %).

Выводы. Непосредственные результаты анализа применения химиоэмболизации печени при метастазах колоректального рака показывают, что, операция не сопровождается тяжелыми осложнениями, легко переносится больными и безопасна в рутинной клинической практике.

По нашим данным, применение химиоэмболизации печени при исчерпанности возможностей системной химиотерапии позволяет несколько увеличить продолжительность жизни больных, а у части из них достигнуть объективного ответа.

Применение химиоэмболизации печени в комбинации с системной терапией, по нашим данным, показало высокую эффективность, в связи с чем, считаем целесообразным продолжить исследование в данном направлении.

Список литературы.

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. Москва, МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ "НМИЦ радиологии" Минздрава России, 2018.

2. Гранов А.М., Таразов П.Г., Гранов Д.А. и др. Современные тенденции в комбинированном хирургическом лечении первичного и метастатического рака печени. *Анналы хирургической гепатологии*. 2002; 7 (2): 9—17.
3. Vogl T.J., Gruber T., Balzer J.O., Eichler K., Hammerstingl R., Zangos S. Repeated Transarterial chemoembolization in the treatment of liver metastases of colorectal cancer: prospective study. *Radiology*. 2009; 250: 281—9.
4. Fiorentini G., Aliberti C., Tilli M., Mulazzani L., Graziano F., Giordani P. et al. Intra-arterial infusion of irinotecan-loaded drug-eluting beads (DEBIRI) versus intravenous therapy (FOLFIRI) for hepatic metastases from colorectal cancer: final results of a phase III study. *Anticancer Res*. 2012; 32 (4): 1387–95.
5. Van Cutsem E., Cervantes A., Adam R. et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology* 27: 1386–1422, 2016. doi:10.1093/annonc/mdw235.

НАРУШЕНИЕ ОБНОВЛЕНИЯ ТКАНЕЙ И КАНЦЕРОГЕНЕЗ У ЛЮДЕЙ СТАРШЕ 40 ЛЕТ

Печерский А.В.^{1*}, Печерский В.И., Смолянинов А.Б.², Вильянинов В.Н.³,
Адылов Ш.Ф.², Шмелёв А.Ю.¹, Печерская О.В.¹, Семиглазов В.Ф.⁴

¹Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Россия

²Покровский банк стволовых клеток, Россия

³Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Россия

⁴НИИ онкологии им. профессора Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург, Россия

*E-mail: a_pechersky@mail.ru

Цель исследования. Изучение связи между снижением пула плюрипотентных стволовых клеток, обусловленного этим нарушением обновления тканей (регенерации), и повышением риска развития онкологических заболеваний у людей старше 40 лет.

Материалы и методы. В первой части исследование проводилось у 11 больных раком почки, мочевого пузыря, предстательной железы III-IV стадии заболевания в возрасте от 54 до 76 лет. Во второй части исследование проводилось у 4-х пациентов 60-82 лет, которым в целях восстановления обновления тканей (регенерации) было проведено от 4 до 7 переливаний моноклеарной фракции периферической крови от молодых доноров 19-23 лет одинакового пола и групп крови с реципиентами.

Результаты. В первой части исследования через 1 месяц после проведения химиотерапии или таргетной терапии у всех 11 онкологических больных развивалась лейкопения, сопровождавшаяся увеличением содержания FGFb в крови в среднем в 1,74 раза. Из них у 4-х пациентов наблюдалось увеличение уровня h-VEGF-A в среднем в 1,25 раза, у 3-х пациентов - увеличение уровня h-EGF в среднем в 1,13 раза. Во второй части исследования у 4-х пациентов через 3-6 месяцев после завершения курса из 4-7 трансфузий моноклеарной фракции периферической крови содержание ГКП CD34⁺ периферической крови увеличилось в среднем в 3,25 до уровня молодых лиц, а уровень FGFb уменьшился в среднем в 1,78 раза. Из них у 2-х пациентов уровень h-VEGF-A уменьшился в среднем в 1,48 раза, у 3-х пациентов уровень h-EGF уменьшился в среднем в 4,12 раза. В буккальном эпителии у всех 4-х пациентов экспрессия p53 снизилась в среднем в 6,02 раза, у 3-х из них - экспрессия Bcl-2 снизилась в среднем в 60,0 раз.

Выводы. Нарушение обновления тканей (регенерации) является основной причиной канцерогенеза у людей старше 40 лет. Избыточную стимуляцию митотической активности у них можно снизить до нормального уровня посредством восстановления численности пула плюрипотентных стволовых клеток при переливании моноклеарной фракции периферической крови от молодых доноров 18-23 лет одних с реципиентом групп крови и пола (патент РФ № 2350340).

СНИЖЕНИЕ ПРОДУКЦИИ ТЕСТОСТЕРОНА У МУЖЧИН СТАРШЕ 40 ЛЕТ И РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Печерский А.В.

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Россия

*E-mail: a_pechersky@mail.ru

После дифференцировки андроген-независимых эпителиальных клеток предстательной железы в андроген-зависимые клетки для их дальнейшей дифференцировки и деления требуется присутствие тестостерона, образующегося в физиологическом импульсном режиме. Снижение продукции тестостерона у мужчин после 35 лет приводит к нарушению деления и дифференцировки андроген-зависимых клеток. Развивающиеся компенсаторно-приспособительные реакции направлены на повышение митогенной стимуляции, а их выраженность пропорциональна степени снижения продукции тестостерона. Компенсаторно повышаются уровни 5α -дигидротестостерона и эстрадиола, клеточных ростовых факторов (основного фактора роста фибробластов - bFGF и др.), инсулина, соматотропного гормона и других факторов, стимулирующих пролиферацию эпителия предстательной железы (Печерский А.В. и др., 2000; Печерский А.В. и др., 2003). При андрогенной блокаде лишение нормальных низкодифференцированных эпителиальных базальных клеток-предшественников эпителия предстательной железы возможности трансформироваться в дифференцированные андроген-зависимые клетки на фоне повышения митогенной стимуляции приводит к их злокачественной трансформации. Таким образом, при андрогенной блокаде, несмотря на атрофию первичной высокодифференцированной андроген-зависимой раковой опухоли предстательной железы, образуется новая низкодифференцированная, андроген-независимая раковая опухоль (Печерский А.В. и др., 2003; Pechersky A., 2016). Назначение избыточных доз препаратов тестостерона в эксперименте оказывает аналогичный эффект, приводя по данным исследований прошлого века к развитию рака предстательной железы. При проведении адекватной андроген-заместительной терапии с индивидуальным подбором дозы препаратов тестостерона, соответствующей потере тестостерона с возрастом, сохраняется продукция тестостерона собственными клетками Лейдига пациентов в физиологическом импульсном режиме, снижаются компенсаторно повышенные уровни 5α -дигидротестостерона, эстрадиола, клеточных ростовых факторов, инсулина, соматотропного гормона и других митогенных факторов (Печерский А.В., 2006; Печерский А.В., 2010). Андроген-заместительная терапия может использоваться для профилактики опухолей предстательной железы, теоретически её назначение между курсами андрогенной блокады и при активном наблюдении может способствовать улучшению результатов лечения больных раком предстательной железы.

НУТРИТИВНАЯ ПОДДЕРЖКА У ИММУНОКОМПРОМЕТИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ НА ЭТАПЕ СПЕЦИФИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

Потапов А.Л.

Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Введение. Нутритивная поддержка (НП) является неотъемлемой частью ведения онкологических пациентов и может влиять на результаты лечения и качество жизни. Ее проведение регламентировано современными клиническими рекомендациями (КР) отечественных и зарубежных профессиональных сообществ [1,2], в том числе на хирургическом этапе лечения [3,4]. КР, предметно посвященных НП при лучевом и лекарственном лечении, в последнее десятилетие не выпускалось, наиболее актуальные документы, в которых данные вопросы затрагиваются, опубликованы в 2006-2009 годах [5,6,7]. В 2019 году опубликованы КР, посвященные проведению НП в отделениях реанимации и интенсивной терапии [8], но они в полной мере не могут быть применены у иммунокомпрометированных пациентов на этапе специфического лечения (высокодозная химиотерапия, тотальное облучение тела) из-за частого развития тяжелых осложнений, значительно влияющих на нутритивный статус (НС) – рвота, мукозит, диарея. Поэтому большинство публикаций посвящено анализу собственного опыта и данных литературы [9,10], и единого алгоритма проведения НП у данной категории пациентов в настоящее время не существует.

Цель сообщения – на основании данных современной литературы сформулировать ориентировочный алгоритм проведения НП у иммунокомпрометированных пациентов на этапе специфического лечения.

Материалы и методы. Исследование представляет собой обзор литературы, в результате которого проведен анализ современных КР Европейского и Американского общества парентерального и энтерального питания (ESPEN, ASPEN), данных отдельных исследований и предложен ориентировочный алгоритм проведения НП у иммунокомпрометированных пациентов на этапе специфического лечения.

Результаты. В таблице 1 перечислены заболевания, при которых потенциально может применяться трансплантация кроветворных стволовых клеток (ТКСК), соответственно на этапе специфического лечения данную группу пациентов следует рассматривать как иммунокомпрометированных.

Таблица 1. Заболевания, при которых потенциально может применяться ТКСК

Гематологические заболевания	Острый миелоидный и лимфобластный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, лимфома (ходжкинская и неходжкинская), миелодиспластические и миелопролиферативные синдромы, множественная миелома
Солидные опухоли	Метастатический рак молочной железы, нейробластома, рак яичника, саркома, рак яичка, мелкоклеточный рак легкого, опухоли головного мозга, рак почки
Генетические заболевания	Талассемия, серповидно-клеточная анемия, врожденные иммунодефициты (синдром Wiskott-Aldrich), анемия Fanconi's, остеопетроз, врожденная энзимная недостаточность
Другие заболевания	Апластическая анемия, пароксизмальная ночная гемоглобинурия, синдром приобретенного иммунодефицита, аутоиммунные

	заболевания (рассеянный склероз, системная красная волчанка, ревматоидный артрит и др.)
--	---

Процесс ТКСК проходит ряд фаз (этапов), которые сопровождаются осложнениями, значительно влияющими на НС пациентов. Частота их развития зависит от основного заболевания, режима кондиционирования, вида трансплантации (аллогенная, аутологичная) и в наибольшей степени выражена при аллогенной ТКСК, при которой у подавляющего большинства пациентов возникают показания к парентеральному питанию (ПП). Эти осложнения в зависимости от фазы трансплантации суммированы в таблице 2.

НП в онкологии состоит из следующих компонентов – оценка НС и риска его нарушений, диетические рекомендации, дополнительное пероральное питание (ДПП), энтеральное питание (ЭП), ПП, поддержание физической активности, коррекция симптомов, влияющих на питание (боль, тошнота, рвота, психологический дистресс и др.) [2]. С целью оценки НС рекомендуются шкалы NRS-2002, MUST, ESMO и др., но многие из них требуют получения от пациентов информации, которую им предоставить бывает затруднительно (например, объем потребляемой пищи или потеря веса в %). Поэтому наиболее приемлемой представляется шкала Европейского общества химиотерапевтов (ESMO, 2008), которая путем получения ответов на 3 простых вопроса позволяет определить показания для начала НП [3,11].

Таблица 2. Обзор фаз ТКСК с позиции нарушений НС

Сроки	Фаза	Осложнения
10-60 суток до ТКСК	Предварительная подготовка, подбор донора	Исходная оценка НС, сахарный диабет, ожирение
10-0 суток до ТКСК	Кондиционирование, циторедукция	Лизис опухоли, водно-электролитные нарушения, тошнота, рвота, мукозит, диарея
0-20 суток после ТКСК	Нейтропения, восстановление	Сепсис, полиорганная недостаточность, острая РТПХ
20-70 суток после ТКСК	Ранняя, приживление трансплантата	Острая РТПХ (кожа, ЖКТ, печень), вирусные, грибковые инфекции
От 70 суток после ТКСК	Отсроченная	Хроническая РТПХ, полиорганная дисфункция, рецидив заболевания, вторичные опухоли

РТПХ – реакция «трансплантат против хозяина»

Диетические рекомендации в сочетании с ДПП главной своей целью имеют повысить пищевую ценность суточного рациона. В фазы выраженной иммуносупрессии (кондиционирование, нейтропения, ранняя) рекомендуется применение нейтропенической диеты, хотя целесообразность ее применения в последние годы подвергается сомнению, так как влияние на частоту инфекционных осложнений нельзя считать однозначно доказанным, но в тоже время она может быть причиной снижения пищевой ценности суточного рациона [12]. При выборе смеси для ДПП в первую очередь следует обращать внимание на соотношение азот/небелковые ккал и осмолярность, поскольку они непосредственно влияют на полноту усвоения белка и частоту развития диареи [11].

В настоящее время в онкологии рекомендуется прецизионная оценка суточных энергетических потребностей при помощи метода непрямой калориметрии, особенно у пациентов, находящихся на ИВЛ. В ее отсутствие следует придерживаться следующих метаболических ориентиров – 25-30 ккал/кг энергии и 1-1,5 г/кг белка [2,3], а у пациентов отделений интенсивной терапии 20-25 ккал/кг энергии и 1,3 г/кг белка в сутки [8], витамины и микроэлементы рекомендуются в стандартных суточных дозах. Убедительных доказательств положительного влияния дополнительного обогащения питательных смесей

специфическими фармаконутриентами (глутамин, омега-3-жирные кислоты и др.) на частоту и тяжесть осложнений лучевой и лекарственной терапии в настоящее время не получено [2].

Во всех случаях при отсутствии противопоказаний следует стремиться обеспечить указанные потребности пероральным доступом [8]. При наличии тяжелого мукозита, рвоты, диареи и невозможности в течение 5-7 суток обеспечить более 60% от необходимых суточных потребностей следует рассмотреть назначение ЭП и ПП. Классификация смесей для ЭП приведена в КР Федерации анестезиологов и реаниматологов России [3]. Следует отметить, что в период восстановления после нейтропенического энтероколита ЭП следует начинать с применения полуэлементных изоосмолярных смесей, не содержащих пищевых волокон (тип «Пептид»). Тяжесть осложнений со стороны ЖКТ у пациентов, особенно при аллогенной ТКСК, часто делает невозможным проведение ЭП, и возникают показания для назначения добавочного и полного ПП. В таблице 3 приведен алгоритм НП при ТКСК, предложенный специалистами Альянса по лечению рака г. Сиэтла (Seattle Cancer Care Alliance, USA) и применяемый в нашем отделении [13].

Все виды лечебного питания необходимо сочетать с поддержанием физической активности и мероприятиями по коррекции симптомов, прямо или косвенно влияющих на питание пациента – дисгевзии, анорексии, тошноты, боли, психологического дистресса и т.д. Среди препаратов, позитивно влияющих на эвакуацию из желудка, наибольшей активностью обладают следующие прокинетики – эритромицин (3-7 мг/кг/сут. в/в) и метоклопрамид (10 мг 3 р/сут. в/в) [8], среди стимуляторов аппетита – дексаметазон (3-4 мг/сут.) и мегестрола ацетат (160-800 мг/сут.) [1,2]. Общая слабость является наиболее распространенным симптомом мальнутриции. Из-за снижения объема движений ухудшается аппетит и усугубляется атрофия мышечной ткани. Поэтому необходимо всячески побуждать пациентов к поддержанию физической активности. Умеренная аэробная нагрузка улучшает аппетит, увеличивает мышечную силу, повышает качество жизни, снижает проявления тревожности и общей слабости. Помимо ежедневных прогулок на свежем воздухе рекомендуется легкая гимнастика с использованием индивидуально подобранного сочетания аэробных и резистивных упражнений минимум 3 раза в неделю по 10-60 минут [2]. Критерием эффективности нагрузки является достижение частоты пульса 50-75% от базового максимума, который представляет собой разницу 220 минус возраст пациента. Целесообразна разработка простых обучающих материалов для пациентов по вопросам питания и поддержания физической активности в виде листовок или буклетов.

Таблица 3. Алгоритм НП при ТКСК

Клинические симптомы	Действия	Вид НП	Признаки непереносимости
Тошнота, рвота, боль в животе, диарея, кровь в стуле, кишечная непроходимость, ускоренный транзит	Полный покой ЖКТ	Ничего через рот; полное ПП	–
Снижение частоты тошноты/рвоты, диарея <500 мл/сут., уменьшение боли в животе	Начало введения жидкости через рот	Изотонические безшлаковые безлактозные жидкости; полное ПП	Усиление тошноты, частоты и объема стула, боли в животе
Минимальные симптомы, оформленный стул	Начало перорального/энтерального питания	Полуэлементная изотоническая смесь с низким содержания жира, без пищевых волокон; полное ПП	(показан переход на предыдущий этап)

Минимальные симптомы, оформленный стул	Расширение диеты	Расширение объема ЭП, безлактозная нейтральная диета с низким содержанием жира и пищевых волокон; поддерживающее ПП	
Отсутствие симптомов	Переход на обычную диету	Обычная диета; ПП прекращается	

Выводы. НП у иммунокомпрометированных пациентов на этапе специфического лечения должна проводиться в соответствии с КР соответствующих профессиональных сообществ. Она является комплексной и включает в себя оценку НС, диетические рекомендации, ДПП, ЭП, ПП, поддержание физической активности и коррекцию сопутствующих симптомов. В случае развития тяжелых осложнений со стороны ЖКТ возможно применение предлагаемого алгоритма. Для окончательной выработки подходов к проведению НП у данной категории пациентов, в частности, определения целесообразности применения нейтропенической диеты, необходимо проведение дальнейших исследований.

Список литературы.

1. Сытов А.В., Лейдерман И.Н., Ломидзе С.В., Нехаев И.В., Хотеев А.Ж. Практические рекомендации по нутритивной поддержке онкологических больных. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2. – 2019. – Том 9. – С.639-647.
2. Arends J., Bachmann P., Baracos V. et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients // Clin Nutr. – 2017. – Vol. 36, № 1. – P. 11-48.
3. Лейдерман И.Н., Грицан А.И., Заболотских И.Б. и др. Периоперационная нутритивная поддержка. Клинические рекомендации // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. – 2018. – №3. – С. 5-22.
4. Weimann A., Braga M., Carli F. et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery // Clin Nutr. – 2017. – Vol. 36, № 3. – P. 623-650.
5. Arends J., Bodoky G., Bozzetti F. et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Non-surgical oncology // Clin Nutr. – 2006. – Vol. 25, №2. – P.245-259.
6. Bozzetti F., Arends J., Lundholm K. et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: non-surgical oncology // Clin Nutr. – 2009. – Vol. 28, №4. – P.445-454.
7. August D.A., Huhmann M.B. A.S.P.E.N. clinical guidelines: nutrition support therapy during adult anticancer treatment and in hematopoietic cell transplantation // JPEN J Parenter Enteral Nutr. – 2009. – Vol. 33, №5. – P.472-500.
8. Singer P., Blaser A.R., Berger M.M. et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit // Clin Nutr. – 2019. – Vol. 38, № 1. – P. 48-79.
9. Baumgartner A., Bargetzi M., Bargetzi A. et al. Nutritional support practices in hematopoietic stem cell transplantation centers: A nationwide comparison // Nutrition. – 2017. – Vol.35. – P.43-50.
10. Acbulut G. Medical Nutritional Therapy in Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) // Int J Hematol Oncol. – 2013. – Vol.23, №1. – P. 55-65.
11. Потапов А.Л., Хороненко В.Э., Гамеева Е.В. и др. Дополнительное пероральное питание: прикладная классификация смесей и ключевые правила применения в онкологии // Вопросы питания. – 2020. – Том 89, №1. – С. 74-81.
12. Wolfe H.R., Sadeghi N., Agrawal D. et al. Things We Do For No Reason: Neutropenic Diet // J Hosp Med. – 2018. – Vol. 13, № 8. – P.573-576.
13. <https://studyres.com/doc/4604064/hematopoietic-cell-transplantation>

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ ПОЗДНИХ ПОСТЛУЧЕВЫХ ЦИСТИТОВ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ.

Разумова Е.Л., Гриценко С. Е.

ФГБОУ дополнительного профессионального образования Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования министерства здравоохранения Российской Федерации

Тел.: +7 910-404-00-35, e-mail: se_gritsenko@mail.ru

Введение. Лучевая терапия по радикальным программам является основным методом лечения больных с распространенными формами рака шейки матки. При удовлетворительных результатах лечения (результаты 5 летней выживаемости при 3 стадии 53-66%) частота поздних постлучевых циститов, значительно ухудшающих качество жизни больных, колеблется по данным разных авторов от 15% до 20%.

Целью данного исследования является повышение эффективности сочетанной лучевой терапии рака шейки матки в плане улучшения качества жизни пролеченных больных.

Материалы и методы. Сочетанная лучевая терапия проводилась больным с диагнозом: Рак шейки матки IIВ-IIIВ стадии. Суммарные очаговые дозы составили 83-86 Гр в точке А и 58-62 Гр в точке В. Для профилактики возникновения лучевых циститов у больных в основной группе лечение проводилось на фоне приема α -блокаторов, которые не применялись в контрольной группе. Для устранения СНМП, обусловленной раком шейки матки применяли тамсулозин 0,4 мг или доксазозин 1-2 мг один раз в сутки в течение 4-12 недель.

Результаты. В Клинике РМНПО проведена сочетанная лучевая терапия 142 больным. Основная группа составила 67 больных.

В процессе лечения явления умеренно выраженного цистита развились у 13,3% больных, получавших α -блокаторы, против 16,7% в контрольной группе. Поздние лучевые циститы развились у 5% больных в основной группе против 10% в контрольной группе. При этом в основной группе у всех больных отмечались выраженные дизурические явления, сопровождающиеся микрогематурией. При цистоскопии были выявлены ограниченные участки с наличием телеангиоэктазий, что соответствовало повреждениям I-II степени по шкале RTOG/EORTC. В контрольной группе у 30% больных с постлучевым циститом повреждения слизистой мочевого пузыря соответствовали II-III степени, сопровождались макрогематурией и проявлялись наличием телеангиоэктазий, занимающих до 20% поверхности слизистой мочевого пузыря.

Заключение

Таким образом, интеграция альфа-адреноблокаторов в схему терапии поздних лучевых реакций, позволила значительно улучшить качество жизни больных, излеченных от рака.

РАЗРАБОТКА ТЕСТ СИСТЕМЫ ДЛЯ ДЕТЕКЦИИ МУТАЦИЙ В ГЕНЕ WT1 КАК СПОСОБ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Устинова Д.В.¹, Виноградов А.В.²

¹ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, Россия

²ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1», Екатеринбург, Россия
E-mail: ustanova-d@mail.ru

Мутации гена Wilms' Tumor 1 (WT1) вызывают аномалии развития мочеполовой системы (гонадобластомы, в детском возрасте нефробластомы (опухоль Вилмса). При злокачественных новообразованиях крови соматические мутации выявляются в 10–15% случаев. Ген WT1 находится в 11 хромосоме и содержит 10 экзонов. Мутации выявляются в экзонах 7 (фреймшифт-мутации) и 9 (замены нуклеотидов). Главная причина неэффективности лекарственной терапии при онкологических заболеваниях крови заключается в возникновении рецидивов (20–30%), которые не удастся своевременно распознать из-за отсутствия специфических ранних маркеров, одним из которых является WT1.

Цель исследования: разработка тест-системы для выявления мутаций гена WT1 с целью определения показаний к таргетной химиотерапии.

Материалы и методы. В исследовании применяется метод прямого секвенирования, что позволяет провести анализ всех типов мутаций гена. Метод является более экономически выгодным по сравнению с NGS, поскольку позволяет установить все участки целевого гена, в которых вероятность обнаружения мутаций наиболее высока.

Результаты. Участок гена WT1, включающий с 6-го по 9-й экзоны (1323 - 1765 п.н.) клонировали методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием пары специально разработанных праймеров (табл. 1) для амплификации и секвенирования транскрипционного варианта А гена WT1 здорового человека (NCBI GenBank NM_000378).

Таблица 1. Оригинальные праймеры для амплификации и секвенирования гена WT1.

Название	Последовательность	Область амплификации
WT1-F	5' ACC CAG GCT GCA ATA AGA 3'	6 - 9 экзоны
WT1-R	5' AGG AGG AGT GGA GAG TCA GA 3'	
WT1-S	5' TAA GCT GTC CCA CTT ACA GA 3'	Секвенирование

Для проведения ПЦР готовили смесь, включающую следующие компоненты: 4 ед. ДНК-полимеразы ("ДиаТак", ЦНИИ эпидемиологии, Москва), 2 mM смесь dNTP, 10 pM каждого из двух праймеров, реакционный буфер (67 mM Трис-HCl (pH 8,3), 2,5 mM MgCl₂). ПЦР проводили по следующей схеме: - 1 цикл - 95°C – 3 минут; 42 цикла - 95°C – 10 секунд, 53°C – 20 секунд, 72°C – 30 секунд и заключительный цикл - 72°C – 5 минут.

Секвенирование ДНК проводили на автоматическом генетическом анализаторе с использованием реакционной смеси ABI Prism BigDye Terminator Cycle Sequencing Kit v.3.0 (Applied Biosystems, США) по прямой и обратной последовательностям (праймер WT1-S для прямой, праймер WT1-R - для обратной последовательности) согласно рекомендациям производителя.

Методика апробирована на клиническом материале (периферическая кровь), полученном от здоровых людей, удалось определить первичную структуру 7 - 9 экзонов гена WT1, которая полностью совпадала с референсной последовательностью NM_000378.

Выводы.

Разработанная тест-система позволяет осуществлять прямое секвенирование экзонов 7-9 гена WT1, что даст возможность осуществить подбор таргетной химиотерапии для более эффективного лечения онкологических заболеваний.

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА: ОТ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ПО РАДИКАЛЬНОЙ ПРОГРАММЕ ДО СОВРЕМЕННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Шахтарина С.В., Даниленко А.А., Терехова А.Ю., Данилова М.А., Фалалеева Н.А.

МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

Email: shakhtarina@mrrc.obninsk.ru

Цель. Оценить эффективность лучевого, химиолучевого лечения больных лимфомой Ходжкина (ЛХ) I, II стадий с применением схем химиотерапии (ХТ) первой линии и лучевой терапии (ЛТ) в суммарных очаговых дозах (СОД) облучения 40 Гр, 20-30 Гр.

Материал и методы. В исследование включено 2252 первичных больных ЛХ I, II ст. с наддиафрагмальной локализацией поражения, получивших лечение в МРНЦ в периоде с 1968 по 2019 гг. Возраст больных от 13 до 69 лет (до 30 лет - 65,8 %, до 40 лет - 87 % пациентов). Периоды и программы лечения: 1968-1977гг. - лучевая терапия по «радикальной программе» – облучение всех лимфатических областей выше диафрагмы, селезенки (если не проведена спленэктомия) в СОД 40 Гр (I группа - 353 чел.); 1979-1998гг. - химиолучевая терапия – ХТ по схеме СОРР, ЛТ в том же объеме и СОД, что и в I группе (II группа-1460 чел.); 1999-2013гг. – химиолучевая терапия - ХТ по схемам СОРР, СОРР/ABV, ABVD, BEACOPP-21, ЛТ очагов поражения в СОД 20-30 Гр (III группа -348 чел.); 2014-2019 гг. – химиолучевая терапия – ХТ по схемам ABVD, BEACOPP, ЛТ очагов поражения в СОД 20-30 Гр (IV группа - 91 чел.).

Отличия периода с 2014 г.: использование в большинстве случаев ПЭТ/ КТ для определения распространенности ЛХ, оценки эффективности лечения, выбор ХТ на основе факторов прогноза, внедрение ХТ по схеме BEACOPP-14 (с 2018г.), 3D планирование облучения. Гамма лучевую терапию проводили в традиционном режиме фракционирования дозы облучения -1 раз в день, 5 раз в неделю.

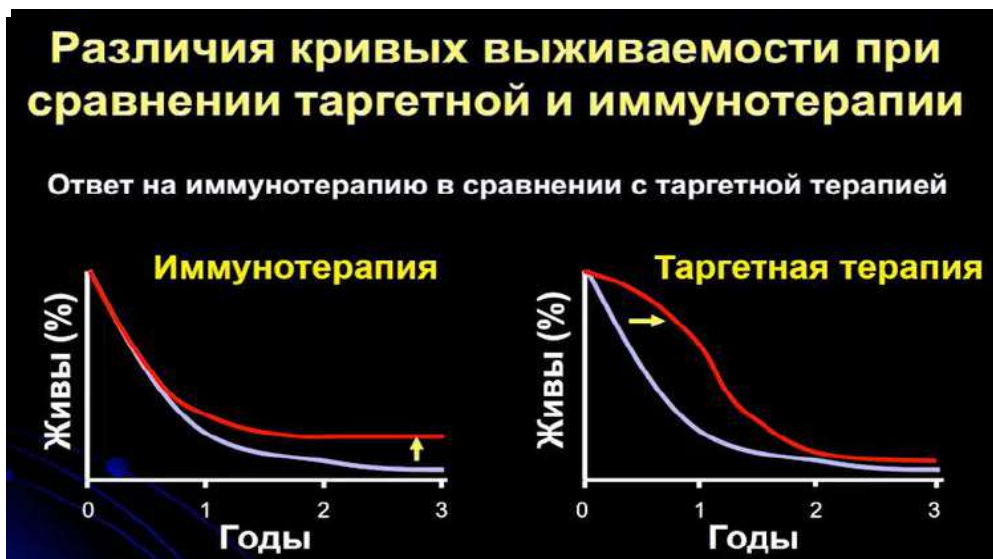
Результаты. I группа – 25 летняя выживаемость всей группы пациентов составила - общая - $63,0 \pm 2,5\%$; зависящая от ЛХ - $73,5 \pm 2,3\%$; без прогрессии и рецидива - $54,7 \pm 2,6\%$; больных без симптомов интоксикации - $66,8 \pm 3,3\%$; $80,3 \pm 2,8\%$; $62,0 \pm 3,4\%$; с наличием симптомов интоксикации – $59,3 \pm 3,8\%$; $66,8 \pm 3,8\%$; $47,5 \pm 4,0\%$ соответственно. II группа – 20-летние показатели – $80,7 \pm 1,4\%$; $85,2 \pm 1,6\%$; $81,1 \pm 1,4\%$, больных без симптомов интоксикации $82,5 \pm 1,5\%$; $89,7 \pm 1,4\%$; $82,2 \pm 1,5\%$ %; с их наличием $78,9 \pm 3,3\%$; $80,6 \pm 3,3\%$; $79,8 \pm 3,3\%$ соответственно; III группа – 15-летние результаты – $88,3 \pm 1,7\%$; $89,1 \pm 1,7\%$; $82,1 \pm 2,1\%$, у больных без симптомов интоксикации - $93,3 \pm 1,5\%$; $94,8 \pm 1,3\%$; $89,7 \pm 1,8\%$; с их наличием - $83,3 \pm 4,3\%$; $83,3 \pm 4,3\%$, $74,4 \pm 5,1\%$ соответственно. В IV группе частота прогрессирования в процессе ХТ - 3,3% (3 из 91 чел.). При медиане наблюдения 28 мес. рецидивы зарегистрированы у 3 (3,4%) из 88 чел. Выживаемость без рецидива и прогрессии - 93,4% (85 из 91 чел.). Умерло 2 (2,2%) больных (1- у которого ХТ была неэффективной, 1- с рецидивом ЛХ, отказавшийся от лечения). Общая выживаемость - 97,8%.

Выводы. По мере смены самостоятельной ЛТ больных ЛХ I, II ст. химиолучевой терапией отмечается повышение выживаемости без прогрессии и рецидива. При этом возможно применение уменьшенных объемов облучения и уменьшенных доз облучения - 20-30 Гр.

ИММУНОТЕРАПИЯ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: БИТВА УСПЕХОВ И ПОРАЖЕНИЙ

Карабина Е.В.

ГУЗ «Тульский областной онкологический диспансер»



Ribas A et al. Clin Can Res 2012;18:336-341

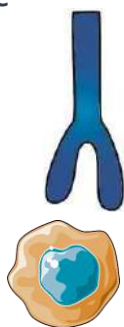
Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа изменили место приложения противоопухолевой терапии

Классическая парадигма:
Воздействие на опухолевую клетку

Новая парадигма:
Воздействие на иммунную клетку

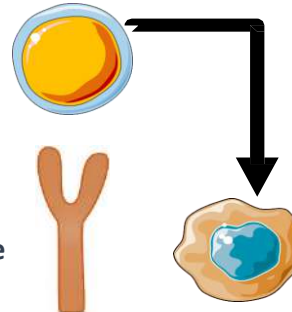
Моноклональное антитело

Опухолевая клетка



Моноклональное антитело

Т-лимфоцит



Антитела, блокирующие иммунные контрольные точки, в отличие от других классов препаратов, нацелены на рецепторы лимфоцитов или их лиганды с целью реактивации противоопухолевой активности

Адаптировано по A.Marabelle

Преимущества иммунотерапии

- Препараты из следующего поколения ИИКТ (анти-PD-1 и PD-L1 антитела) оказались более эффективны и менее токсичны, чем ипилимумаб (анти-CTLA4)*
- Не требуется дорогостоящего сопроводительного лечения*
- Имеет преимущество перед стандартными методами при многих злокачественных новообразованиях **по переносимости*****

*Н.В. Жуков, 2018

**мнение автора

*** Xu-Monette Z.Y., Zhang M., Li J., Young K.H. PD-1/PD-L1 Blockade: Have We Found the Key to Unleash the Antitumor Immune Response? // Front Immunol. – 2017. – Vol. 8. – P. 1597.

Преимущества иммунотерапии

- **Противоопухолевый эффект наблюдается практически при всех типах злокачественных новообразований** (опухоль-неспецифичный механизм действия)
- Эффект не зависит от наличия или отсутствия предсказательных факторов эффективности химиотерапии или таргетной терапии
- **Эффект может сохраняться (или даже нарастать) после отмены препаратов без всякой поддерживающей терапии**
- **У некоторых больных эффект может сохраняться неограниченно длительное время**

Н.В. Жуков, 2018

Comparative Analysis of Durable Responses on Immune Checkpoint Inhibitors Versus Other Systemic Therapies: A Pooled Analysis of Phase III Trials

Elvise Pons-Tostivint, MD^{1,2}; Aurélien Latouche, PhD¹; Pauline Valfard, MD¹; Francesco Ricci, MD, PhD¹; Delphine Loirat, MD, PhD¹; Ségolène Hescot, MD, PhD¹; Marie-Paule Sablin, MD¹; Roman Rouzier, MD, PhD^{1,2}; Maud Kamal, PhD¹; Claire Morel, MSc¹; Charlotte Lecerf, MSc¹; Vincent Servois, MD¹; Xavier Paoletti, PhD¹; and Christophe Le Tourneau, MD, PhD^{1,2,3,4}

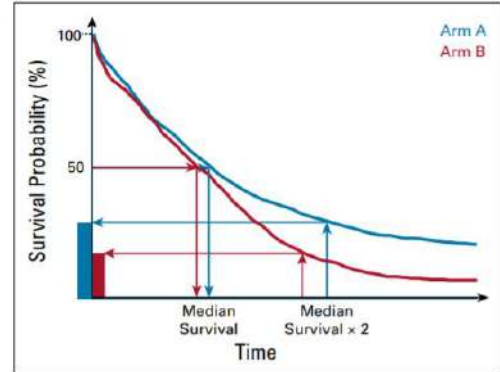
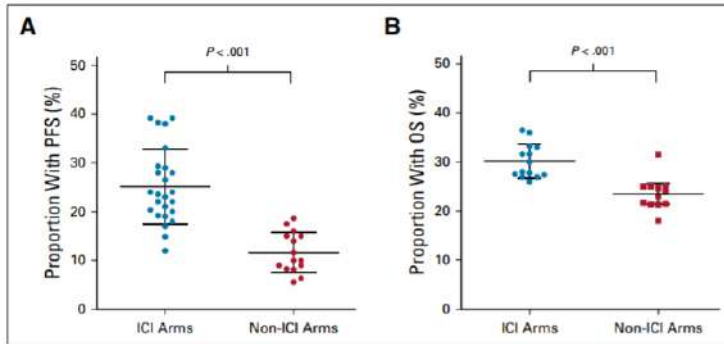


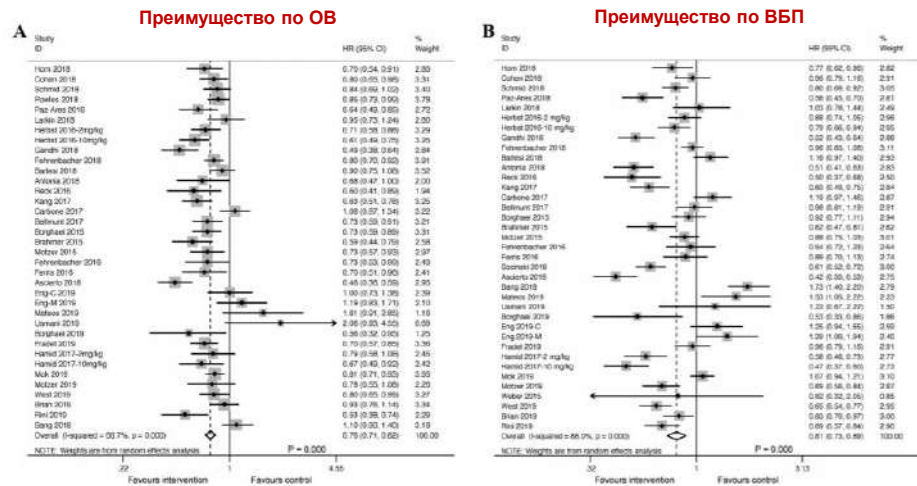
FIG 1. Estimated proportion of patients with a survival probability that exceeded two times the median survival in each treatment arm.

JCO Precision Oncology

Clinical efficacy and safety of anti-PD-1/PD-L1 inhibitors for the treatment of advanced or metastatic cancer: a systematic review and meta-analysis

Leitao Sun^{1,2}, Leyin Zhang^{1,2}, Jieru Yu¹, Yinan Zhang¹, Xi Pang¹, Chenghao Ma¹, Minhe Shao¹, Shanning Ruan¹, Harpreet S. Wazir¹, & Shengliang Guo¹

SCIENTIFIC
REPORTS
nature research

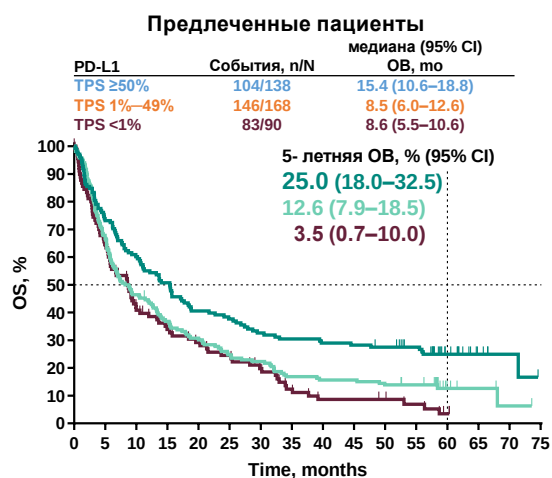
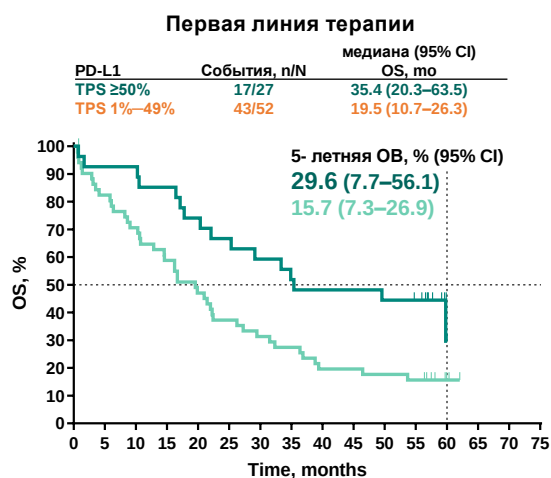


L. Sun et al., 2020

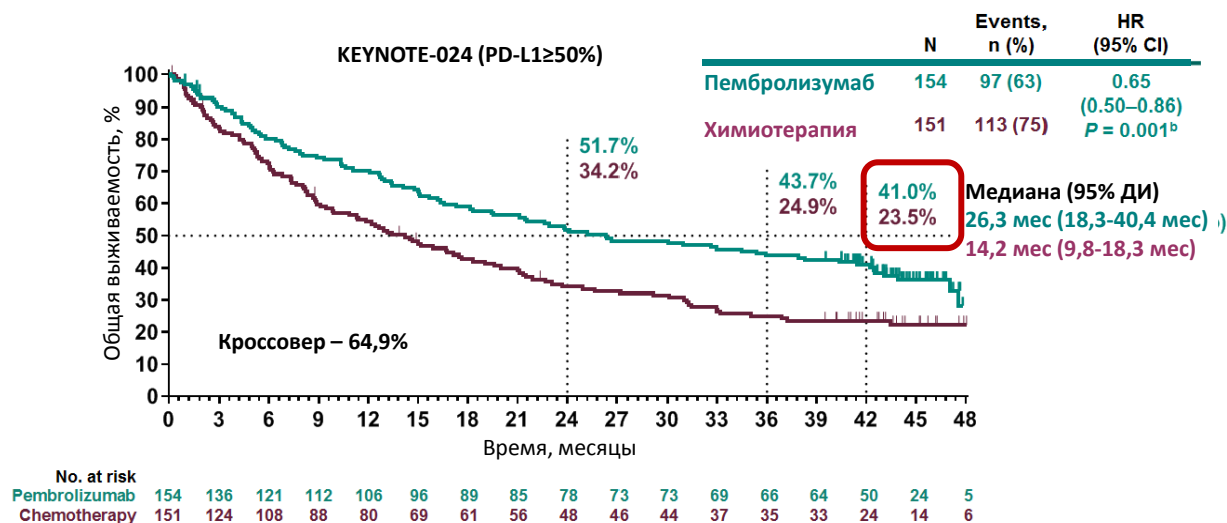
Предиктивные маркеры в онкологии

- dMMR/MSI
- PD-L1:
 - TPS
 - CPS
 - IC
- TIL's
- Ожирение?

KEYNOTE-001: 5-летняя общая выживаемость пациентов с распространенным НМРЛ на монотерапии пембролизумабом



Достижения иммунотерапии: экспрессия PD-L1 имеет критическое значение для монотерапии в первой линии



^aEffective crossover rate from chemotherapy to anti-PD-L1 therapy, 64.9% (98 patients in total crossed over to anti-PD-[L]1 therapy: 83 patients crossed over to pembrolizumab during the study, and 21 patients received subsequent anti-PD-L1 therapy outside of crossover; patients may have received >1 subsequent anti-PD-L1 therapy). ^bNominal P value. Data cutoff: February 15, 2019.

PD-L1 экспрессия и ЧОО на иммунотерапии

	Nivolumab Solid Tumors¹ Nivolumab Melanoma² Nivolumab Melanoma³ Atezolizumab Solid Tumors⁴ Atezolizumab Melanoma⁵ Pembrolizumab NSCLC⁶ Pembrolizumab Melanoma⁷ Atezolizumab NSCLC⁸ Pembrolizumab Bladder⁹ Pembrolizumab Head & Neck¹⁰ Pembrolizumab Melanoma¹¹										
n=2	42	44	34	94	30	53	113	129	65	55	411
Response Rates											
Unselected	21%	32%	29%	22%	23%	23%	40%	19%	26%	18%	40%
PD-L1 ⁺	36%	67%	44%	39%	27%	46%	49%	37%	43%	46%	49%
PD-L1 ⁻	0%	19%	17%	13%	20%	15%*	13%	11%	11%	11%	13%

Callahan. ASCO 2014. Abstr.

Исследование экспрессии PD-L1: набор для определения 22C3 pharmDx

- В разных типах опухоли используется различный алгоритм оценки экспрессии PD-L1 для определения чувствительности опухолей к пембролизумабу:

- Combined Positive Score (CPS):** Количество окрашенных PD-L1 клеток (опухолевых и лимфоидных) по отношению к общему количеству жизнеспособных опухолевых клеток, умноженное на 100. Этот метод используется уротелиального рака, рака желудка и рака шейки матки.¹

$$\text{Combined positive score (CPS)} = \frac{\text{Количество клеток с экспрессией PD-L1 (опухоль, лимфоциты, макрофаги)}}{\text{Общее количество опухолевых клеток}} \times 100$$

PD-L1 IHC 22C3 pharmDx Interpretation Manual, Agilent

Экспрессия PD-L1 на опухоли и на иммунных клетках является предиктором ответа на пембролизумаб при разных опухолях

Положительная экспрессия PD-L1 является предиктором ответа при различных опухолях

	3L+ Аденокарцинома желудка/ПЖП ¹	2L+ Рак шейки матки ¹	1L Метастатический уротелиальный рак ^{1,2}
Порог	CPS ≥1	CPS ≥1	CPS ≥10
Первичная цель	ЧОО 13.3% (95% CI: 8.2–20.0)	ЧОО 14.3% (95% CI: 7.4–24.1)	ЧОО 47% (95% CI: 38–57)
Безопасность	Нет новых сигналов безопасности ¹⁻³		

Оптимизация порогового значения является ключевым для понимания: какой пациент будет иметь максимальное преимущество от иммунотерапии

1. KEYTRUDA [package insert], Whitehouse Station, NJ: Merck & Co; 2018. 2. KEYTRUDA [SmPC], Haarlem, The Netherlands: Merck, Sharpe & Dohme B.V.; 2018. 3. Merck [press release]. July 25, 2018. <https://www.mrknewsroom.com/news-release/oncology/keytruda-pembrolizumab-monoherapy-met-primary-endpoint-phase-3-keynote-048-tr>. Accessed July 25, 2018.

Исследование KEYNOTE-059 (когорта 1) – частота объективных ответов

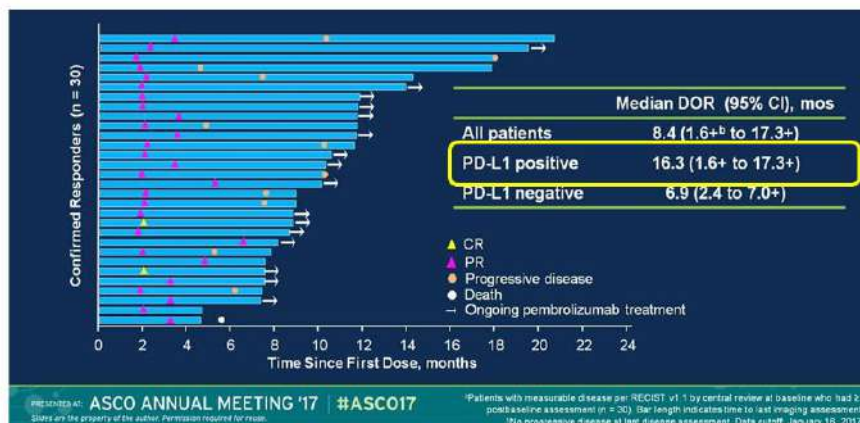


Частота объективных ответов выше:

- у пациентов с наличием экспрессии PD-L1
- более ранним назначением пембролизумаба
- Самый высокая ЧОО – при наличии MSI-H

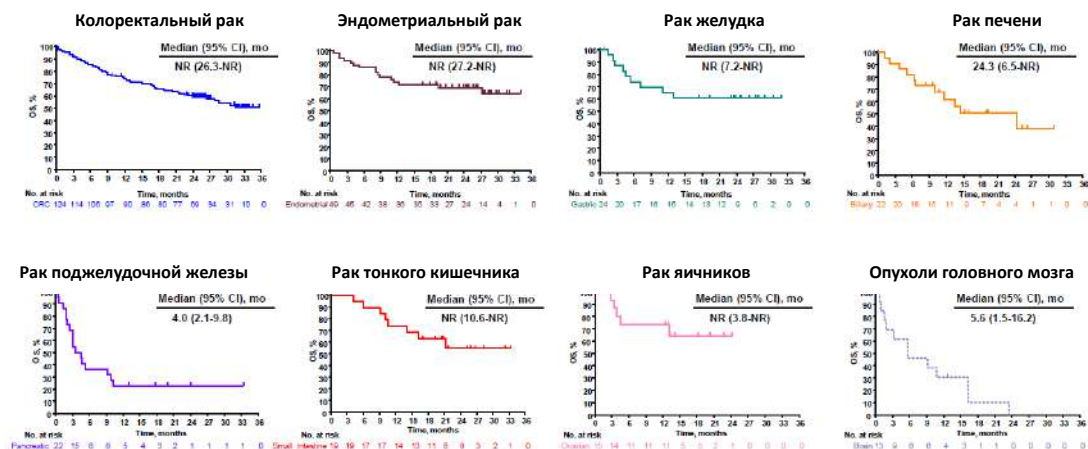
Presented By Charles Fuchs at 2017 Gastrointestinal Cancers Symposium

Исследование KEYNOTE-059 (когорта 1) – длительность ответов



Медиана длительности ответа при PD-L1+ составила 16,3 мес.

Общая выживаемость в зависимости от типа опухоли при MSIH



RU-KEY-00175_10.2019

Частота и длительность ответа MSI-H опухолей на иммунотерапии пембролизумабом

Тип опухоли	Кол-во образцов	Объективный ответ, кол-во, (%)	Длительность ответа
КРР	90	32 (36)	1,6+ до 22,7+
Рак эндометрия	14	5 (36)	4,2+ до 17,3+
Гепатобилиарный рак	11	3 (27)	11,6+ до 19,6+
Рак желудка/пищеводно-желудочного перехода	9	5 (56)	5,8+ до 22,1+
Рак поджелудочной железы	6	5 (83)	2,6+ до 9,2+
Рак тонкой кишки	8	3 (38)	1,9+ до 9,1+
Рак молочной железы	2	2 (100)	7,6 до 15,9
Рак простаты	2	1 (50)	9,8+
Другие	7	3 (43)	7,5+ до 18,2+

Steven Lemery, et al. *Engl J Med* 377;15, 2017

Ожирение как предиктор эффективности ИИКТ

Original Investigation

December 26, 2019

Association Between Body Mass Index and Overall Survival With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer

Gomesco KChenatasse, FRACP^{1,2}; JFavre D. Miners, PhD¹; Adriano A. Morganti, PhD¹; [عبد الله](#)

» Author Affiliations

• n=2110

• Значительное улучшение продолжительности жизни больных, у которых применялся атезолизумаб, в отличие от тех, кто лечился доцетакселом

• Корреляция между лучшей выживаемостью и ИМТ была наиболее выраженной в подгруппах пациентов с высокой экспрессией PD-L1

• Риск смерти снижался у больных с категорией экспрессии PD-L1 ($\geq 50\%$ опухолевых клеток или $\geq 10\%$ опухолевых инфильтрирующих иммунных клеток в группе с ожирением на 64% и с избыточным весом на 31%)

• Риск прогрессирования болезни также был ниже в группах с ожирением (HR=0,68) и избыточным весом (HR=0,72).

• ИМТ не влиял на частоту нежелательных явлений, обусловленных терапией

Выводы: Исходный ИМТ следует учитывать при планировании клинических исследований и рассматривать в качестве фактора стратификации.

JAMA Oncol. 2020;6(4):512-518. doi:10.1001/jamaoncol.2019.5241

Ожирение как предиктор эффективности ИИКТ



Lung Cancer Manag. 2020 Jun; 9(2): LMT26.

Published online 2020 Feb 25. doi: [10.2217/lmt-2019-0016](https://doi.org/10.2217/lmt-2019-0016)

PMCID: PMC7186849

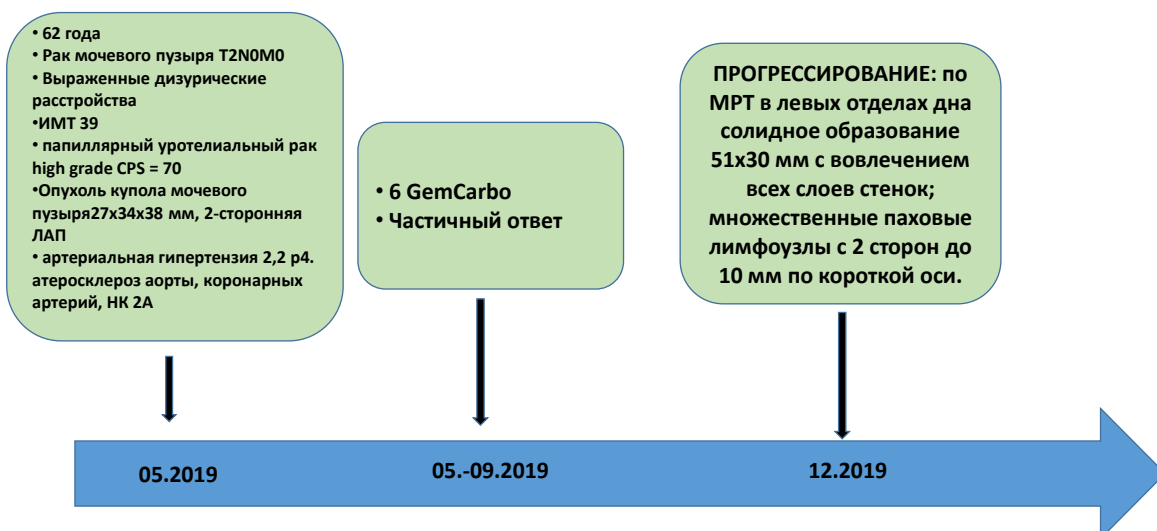
PMID: [32346402](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32346402/)

Status of correlation between BMI and response to immunocheck-point inhibitor in advanced non-small-cell lung cancer

[Alain Galibert](#)^{*,1}, [Mario Occhipinti](#)¹, [Simona Pisegna](#)¹, [Alessio Cortellini](#)^{2,3}, [Enrico Cortesi](#)¹ and [Paolo Marchetti](#)^{1,4}

«Ожирение следует рассматривать не как положительный прогностический фактор, а скорее как посредник иммунной дисфункции и прогрессирования опухоли, на который можно успешно влиять путем ингибирования PD-1/PD-L1».

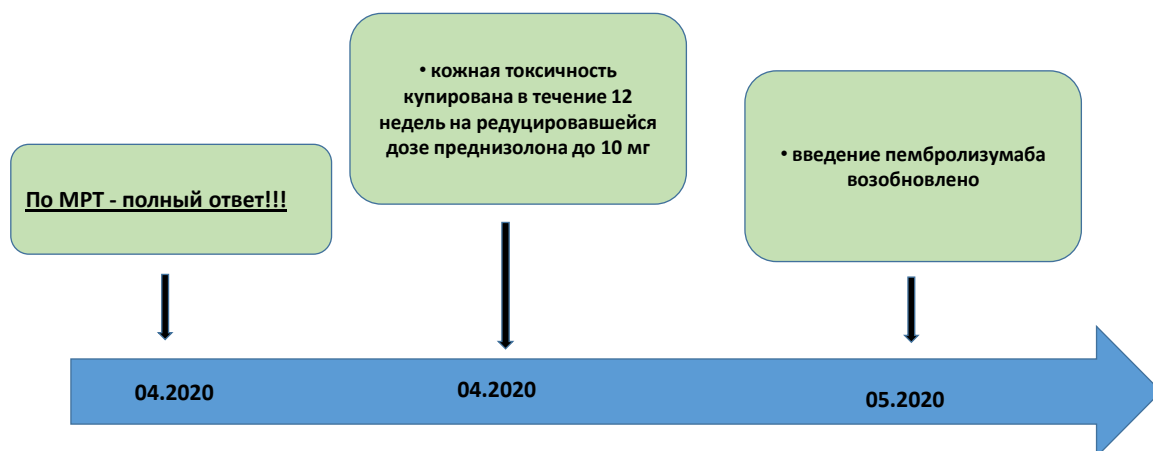
Клинический случай №1 лечения 62-летнего пациента с раком мочевого пузыря и полным ответом на анти-PD1 терапию после 3 циклов



Клинический случай №1 лечения 62-летнего пациента с раком мочевого пузыря и полным ответом на анти-PD1 терапию после 3 циклов

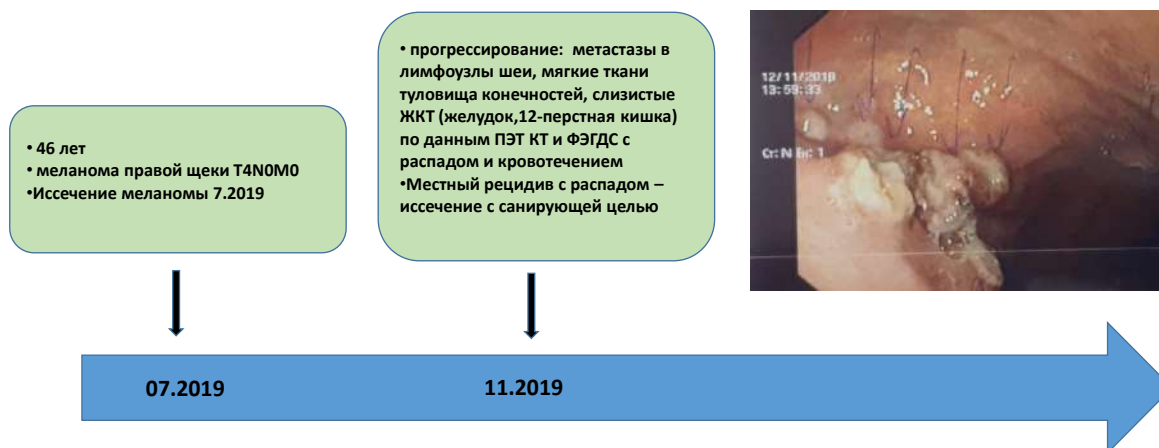


Клинический случай №1 лечения 62-летнего пациента с раком мочевого пузыря и полным ответом на анти-PD1 терапию после 3 циклов

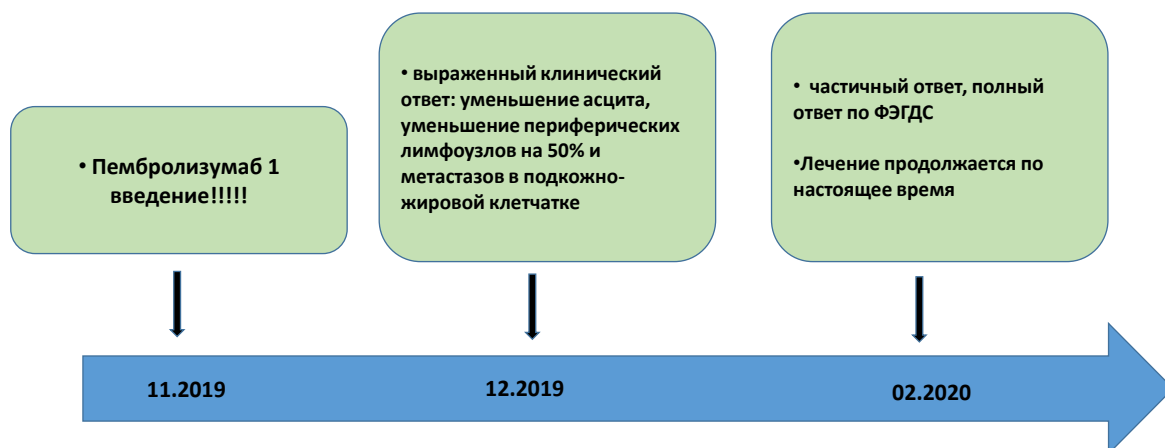


Абсолютные успехи без предиктивных маркеров

Клинический случай №2 лечения 46-летней пациентки с метастатической меланомой



Клинический случай №2 лечения 46-летней пациентки с метастатической меланомой



Research

Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approvals 2009-13

BMJ 2017 ; 359 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.j4530> (Published 04 October 2017)

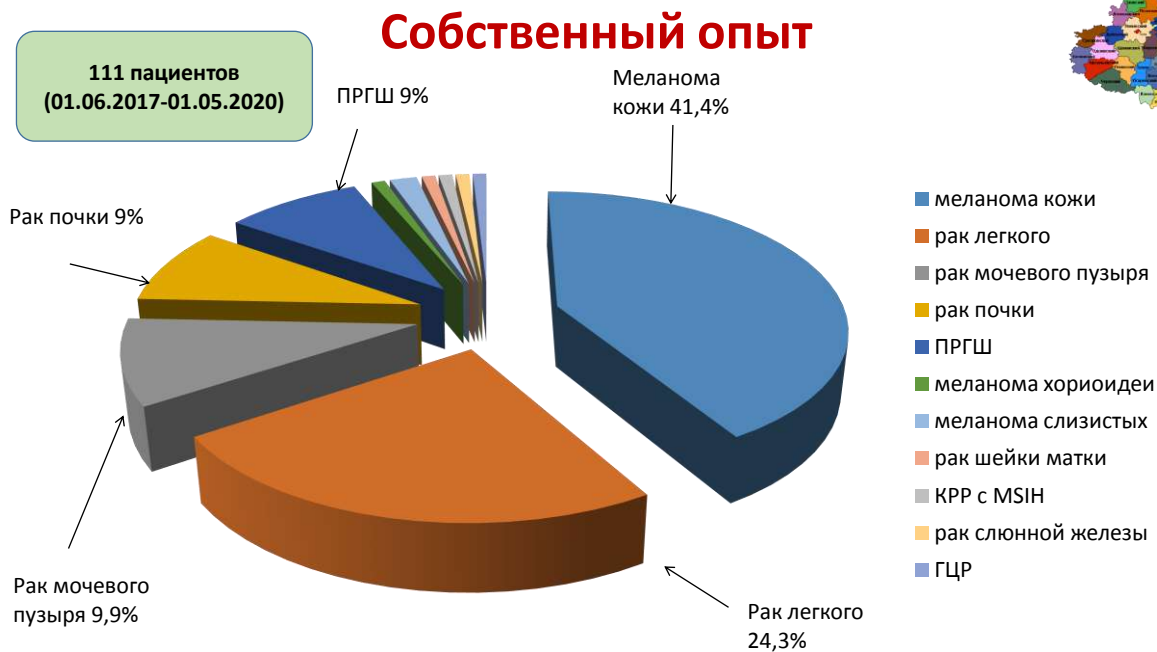
Cite this as: BMJ 2017;359:j4530



Систематический анализ 48 препаратов по 68 показаниям, разрешенных ЕМА в 2009-2013 гг, показал:

- Применение 33 (49%) не приводит ни к увеличению выживаемости, ни к улучшению качества жизни.

Медиана увеличения ОБ – 2,7 месяца!!!

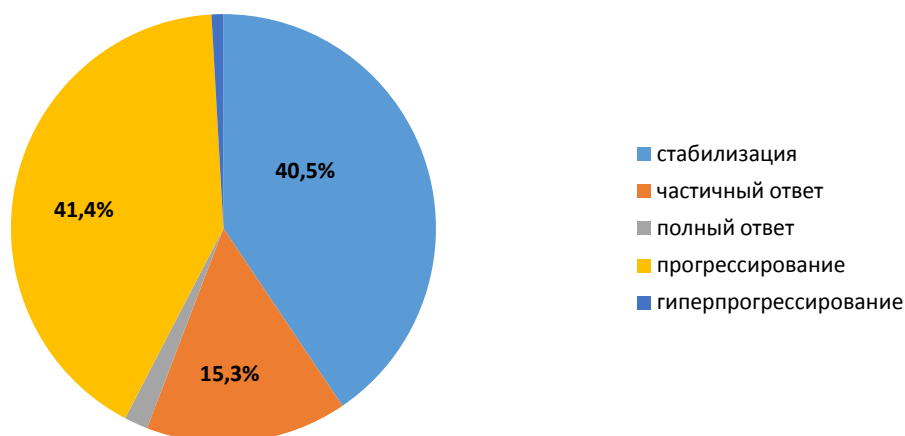


Собственный опыт

- 51% мужчины 49% женщины
- Возраст от 21 годы до 82 лет, средний возраст 61 год
- 23% пациентов с ECOG2
- Комбинации (все) 9%
- Продолжительность терапии от 2 мес до 35 мес (среднее 6.6 мес)
- 2 рекорда - длительность 35 мес (ПММК и меланома анального канала)
- 1 случай гиперпрогрессирования (аденокарцинома легкого без активирующих мутаций после успешной предшествующей 2 линии терапии)
- НЯ – 37% (кожная токсичность, гепатотоксичность, ГИТ, эндокринопатии)
- Отмена по причине НЯ 3-4 степени – 8%
- 1 назначение – за рамками зарегистрированных показаний-аденокистозный рак околоушной слюнной железы
- На фоне положительного эффекта от иммунотерапии излечение от витилиго!!!
- Живы после отмены иммунотерапии с длительной стабилизацией от 6 до 12 мес-9 человек

Карабина Е.В., ГУЗ «Тульский областной онкологический диспансер»
Научное задание, 2020 (ссылка из личного архива).

Собственный опыт Эффекты лечения



Карабина Е.В., ГУЗ «Тульский областной онкологический диспансер»
Научное задание, 2020 (ссылка из личного архива).

Observational Study



Real-world experience with pembrolizumab in patients with advanced melanoma

A large retrospective observational study

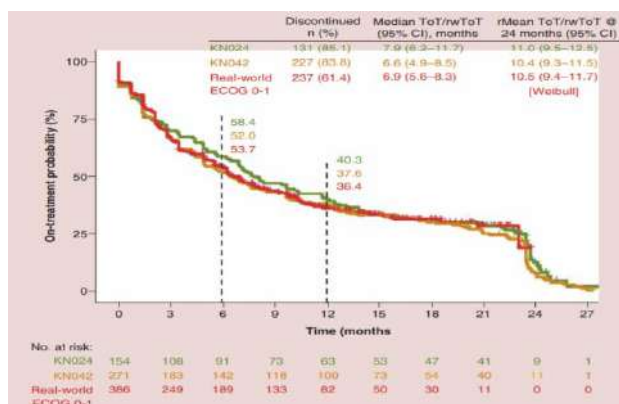
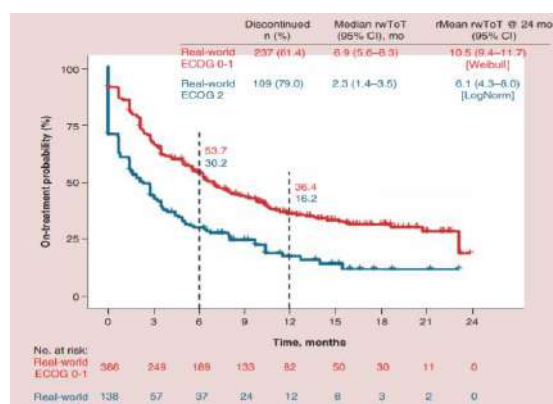
Frank Xiaoping Liu, PhD^{a,*}, Wanmei Ou, PhD^a, Scott J. Dieder, MD, PhD^a, Eric D. Whitman, MD^b

- N = 532 пациента
- прогрессирующая меланома
- пембролизумаб ассоциирован с медианой ОС в 21,8 месяцев и 2-летней выживаемостью 48%
- среднее время лечения пембролизумабом составляло почти 5 месяцев
- среднее время до следующего курса лечения составляло 11,2 месяца
- значительное количество пациентов не соответствовало бы 1 или более критериям включения в исследование, а именно, пациентам с PS ECOG > 1 (n = 51), метастазами в мозг (n = 96), назначением системных кортикостероидов до лечения (n = 120) и ранее существовавшие аутоиммунные условия (n = 43).



First-line pembrolizumab monotherapy for metastatic PD-L1-positive NSCLC: real-world analysis of time on treatment

Venugohan Velcheti¹*, Sheema Chandrasekar², Xin Chen³, M Catherine Pietanza⁴ & Thomas Burke⁵

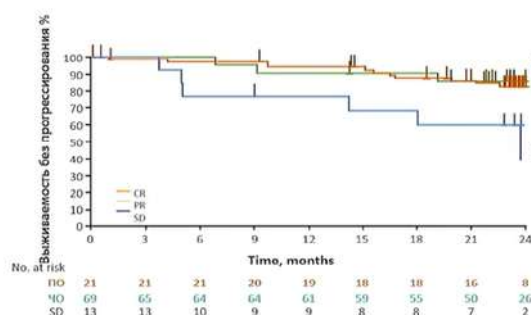


Velcheti V *Immunotherapy*. 2019 Jul;11(10):889-901. doi: 10.2217/imt-2019-0061. Epub 2019 Jun 11.

Длительность терапии

- В большинстве исследований лечение до прогрессирования или неприемлемой токсичности (исключение KeyNote 006)
- В инструкциях к зарегистрированным препаратам рекомендовано продолжать лечение до прогрессирования или неприемлемой токсичности
- Отсутствуют руководства и законодательная база для прекращения лечения после достижения объективного ответа
- Данные по наблюдению за пациентами, прекратившими лечение после достижения объективного ответа, ограничены

KN-006: Пациенты, закончившие 2-х годичный курс пембролизумаба - выживаемость без прогрессирования



Т.о., в течение 2-х лет после завершения терапии живы с сохранением ранее достигнутого ответа:

- ✓ 85% пациентов с полным ответом
- ✓ 82% пациентов с частичным ответом
- ✓ 40% пациентов, со стабилизацией

У 23 пациентов, закончивших терапию раньше в связи с ПО, не завершившие 2-годичный курс, 2-годичная ВБП составила 85%

Эффект терапии сохраняется после достижения полного ответа, частичного ответа или стабилизации заболевания

Discontinuation of anti-PD-1 antibody therapy in the absence of disease progression or treatment limiting toxicity: clinical outcomes in advanced melanoma

¹Y. J.L. Tanssen^{197*}, E.A. Roelmarman²¹, R. Mason²⁸, S.M. Goklinger³⁰, M.H. Geukes Foppen¹, L. Hoelberg¹, H. Schmidt², J.V. van Thienen¹, J.B.A.G. Haanen¹, L. Tjander¹, I.M. Swane¹², S. Mölleken¹¹, T. Seremetis¹³, A. Franco¹², R. Dummer¹⁴, L. Bævrehoit¹⁵, M. Nykjaer¹⁶, G. Straume¹⁷, A.M. Morales^{18,19}, G.V. Long²⁰, V. Atkinson²², C.J. Blank²³ & B. Neyns²⁴

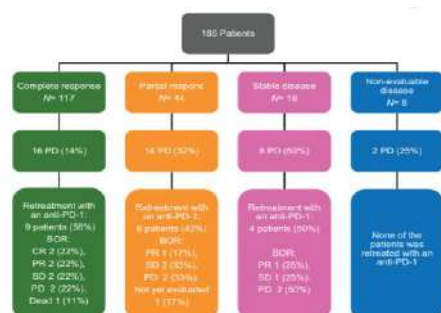


Figure 2. Outcome of 185 patients discontinuing treatment according to BOR and outcome after PD-1 reintroduction. Of the 185 patients who discontinued anti-PD-1, 40 patients experienced progressive disease. A PD-1 inhibitor was re-introduced in 19 patients leading to 6 renewed objective responses (32%, two patients with a CR [11%] and four patients with a PR [21%]). Abbreviations: PD-1, Programmed cell death protein 1; CR, complete response; PR, partial response; SD, stable disease; NE, non-evaluable disease; PD, progressive disease; BOR, best objective response.

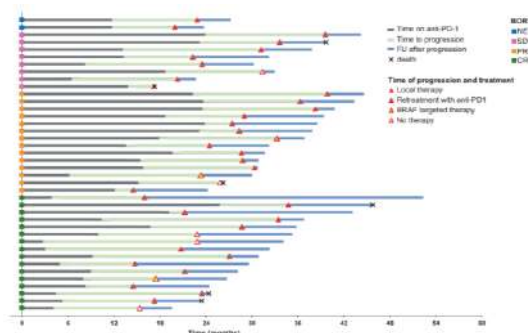
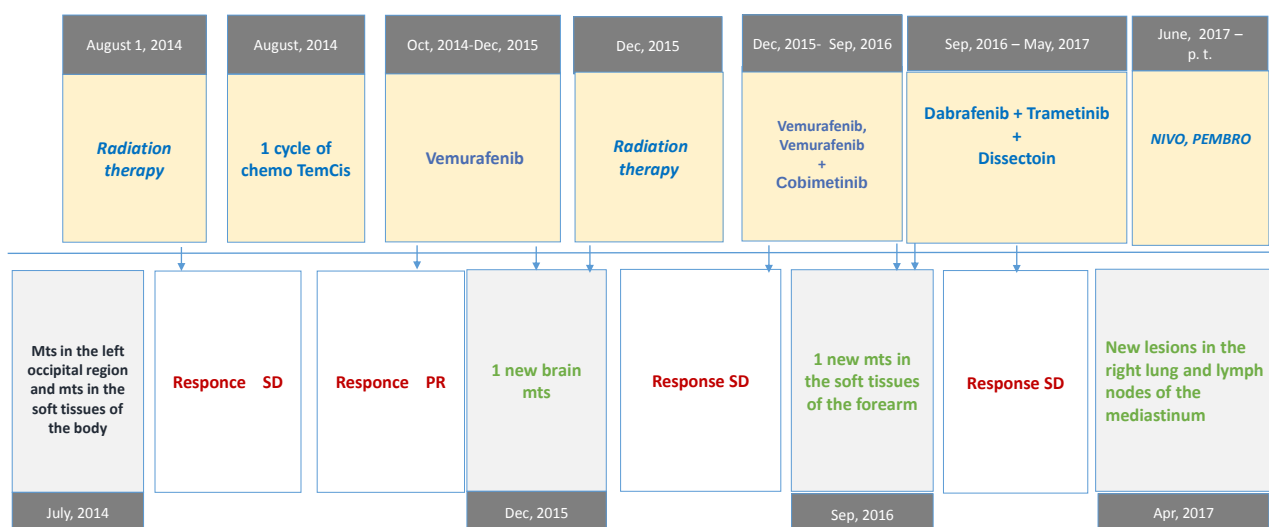
YJL Jansen et al. *Ann of Oncol* 2019

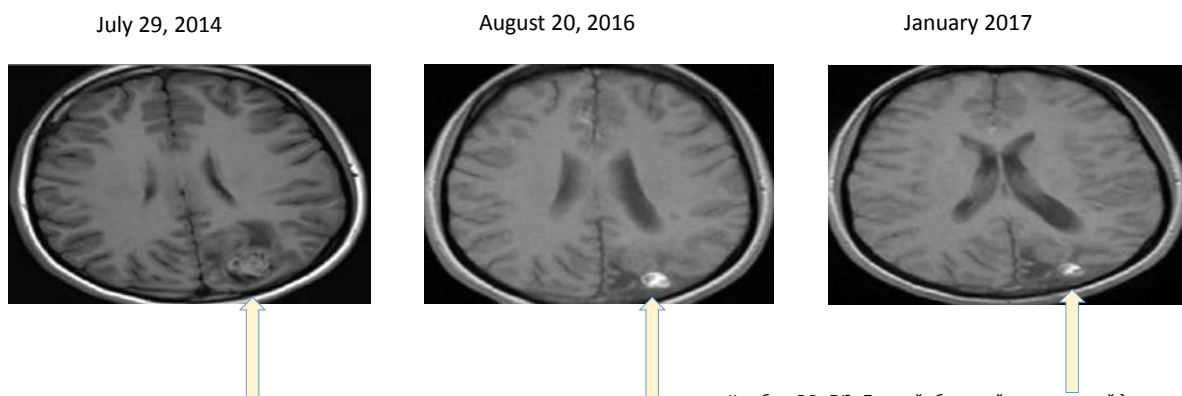
Figure 3. Swimmer plot indicating time on anti-PD-1 treatment, progression-free survival, and overall survival of patients with progression after discontinuation of anti-PD-1. Abbreviations: PD-1, Programmed cell death protein 1; BOR, best overall response; CR, complete response; PR, partial response; SD, stable disease; NE, non-evaluable disease.

Клинический случай №3 лечения пациентки 1996 г.р. с ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННОЙ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ МЕЛАНОМОЙ КОЖИ И МЕТАСТАЗАМИ В ГОЛОВНОЙ МОЗГ (меланома кожи диагностирована в 17 лет)



Клинический случай №3 лечения пациентки 1996 г.р. с ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННОЙ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ МЕЛАНОМОЙ КОЖИ И МЕТАСТАЗАМИ В ГОЛОВНОЙ МОЗГ (меланома кожи диагностирована в 17 лет)

Brain MRI



Карабина Е.В., ГУЗ «Тульский областной онкологический диспансер»
Научное задание, 2020 (ссылка из личного архива).

Клинический случай № 3 лечения пациентки 1996 г.р. с ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННОЙ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ МЕЛАНОМОЙ КОЖИ И МЕТАСТАЗАМИ В ГОЛОВНОЙ МОЗГ (меланома кожи диагностирована в 17 лет)

April 20, 2017	CT scan: mts in the right lung (15 mm). PET/CT: new lesions in the right lung (S5 – 12x11x12 mm) and lymph nodes of the mediastinum (12 mm).
June 1 - December 2017	NIVO 3 mg/kg (140 mg) i/v Q2W
January, 2018-present time	PEMBRO 2 mg/kg (100 mg) i/v Q3W ПОЛНЫЙ ОТВЕТ!!!!
- Life expectancy from the moment of diagnosis of melanoma is 82 months. - Life expectancy from the moment of diagnosis of metastatic melanoma and brain is 70 months. - The control of metastatic process on anti-BRAF+ \ - anti-MEK-therapy for 33 months with absence of clinically significant symptoms and satisfactory quality of life. - The control of the metastatic process during immuno-therapy for 35 months. Throughout the period of treatment the patient studied at the University. In 2019, she finishes her studies.	

Карабина Е.В., ГУЗ «Тульский областной онкологический диспансер»
Научное задание, 2020 (ссылка из личного архива).

Клинический случай № 3 лечения пациентки 1996 г.р. с ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННОЙ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ МЕЛАНОМОЙ КОЖИ И МЕТАСТАЗАМИ В ГОЛОВНОЙ МОЗГ (меланома кожи диагностирована в 17 лет)

- Злокачественная глиома (вероятно вторичная глиобластома) левой лобной доли головного мозга (с 2014 года низкой степени злокачественности, по данным МРТ головного мозга с контрастным усилением и ПЭТ КТ с метионином от 24.3.2015 ИН макс.=2.67).
- Прогрессирование в 2019 году – глиома высокой степени злокачественности (по данным МРТ головного мозга с контрастным усилением от 24.05.2019 и ПЭТ КТ с метионином от 18.6.2019 ИН макс.=4.13).

Карабина Е.В., ГУЗ «Тульский областной онкологический диспансер»
Научное задание, 2020 (ссылка из личного архива).

Клинический случай № 3 лечения пациентки 1996 г.р. с ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННОЙ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ МЕЛАНОМОЙ КОЖИ И МЕТАСТАЗАМИ В ГОЛОВНОЙ МОЗГ (меланома кожи диагностирована в 17 лет)



Карабина Е.В., ГУЗ «Тульский областной онкологический диспансер»
Научное задание, 2020 (ссылка из личного архива).

Недостатки иммунотерапии

- Наилучшее лечение не для всех пациентов
- При универсальном опухоль-неспецифичном механизме действия выраженный разброс в частоте объективных ответов
- Редкость сверхдолгих ответов при большинстве злокачественных опухолей, в том числе при тех, которые можно рассматривать как иммунокомпетентные
- Гиперпрогрессирование
- Длительность
- Стоимость
- Комбинации иммунных препаратов пока не демонстрируют ярких обнадеживающих данных

- Отсутствие предиктивных маркеров гиперпрогрессии
- Специфический профиль токсичности
- Отсутствие валидированных тестов, направленных на детекцию первичной и вторичной иммунорезистентности
- При отсутствии распознаваемых антигенов и активации иммунных клеток, опухоль останется невидимой для иммунной системы и иммунотерапия, вероятнее всего, останется бессильной в такой ситуации
- Вариабельность PDL1 во времени, в зависимости от лечения, экспрессия на клетках стромы*

Перспективы иммунотерапии

- Ни один из маркеров по отдельности пока не сможет служить абсолютным предиктором, так как развитие противоопухолевого иммунного ответа на каждом этапе подвержено воздействию множества факторов, и решение проблемы кроется только в комплексной оценке множества переменных*
- Новые комбинации для индукции и восстановления противоопухолевого иммунного ответа
- Новые разработки (новые мишени)
- Вакцины
- Изучение влияния экзогенных факторов (питание, микробиота, стероиды, антибиотики, ингибиторы протонной помпы и т.д.)
- Исследования в области деэскалации доз ИИКТ

Даже самое детальное рассмотрение механизма действия на клеточном уровне не может удовлетворить клинициста, поскольку нужен комплексный анализ событий на всех уровнях: от молекулярного до центральной регуляции!



ОТДЕЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ СОВРЕМЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

Коломейцева А.А.

МНИОИ им. П.А. Герцена-филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

Современные противоопухолевые препараты в терапии метастатического колоректального рака

Цитостатики	- Фторпиримидины - Оксалиплатин - Иринотекан
Ингибиторы ангиогенеза	- Бевацизумаб - Афлиберцепт - Рамуцирумаб
Ингибиторы EGFR	- Цетуксимаб - Панитумумаб
Мультикиназный ингибитор	Регорафениб
Ожидается регистрация	Трифлуридин/типирацил
Ингибиторы иммунных контрольных точек (MSI-H)	- Ниволумаб - Пембролизумаб

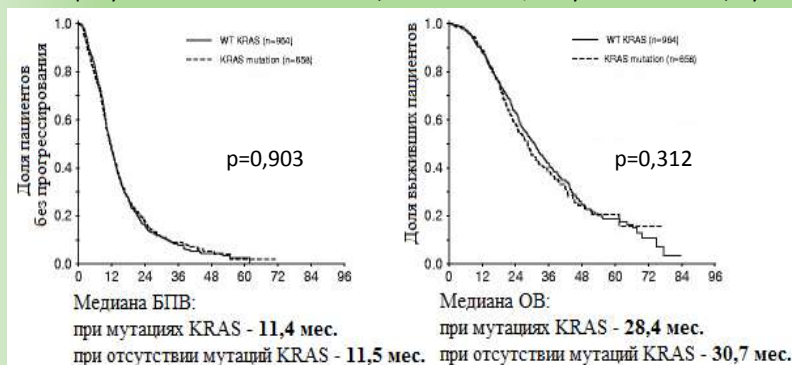
Pan-Asian adapted ESMO consensus guidelines, 2018, 1 линия лечения

Category	Fit patients ^b						Unfit ^b	
	Cytoreduction (tumour shrinkage)			Disease control (control of progression)			May be unfit Palliation	Unfit
Molecular profile	RAS wt	RAS mt	BRAF mt	RAS wt	RAS mt	BRAF mt	Any	Any
First line								
Preferred choice	CT doublet ^c + EGFR antibody ^{d,e}	CT doublet ^c + bevacizumab	FOLFOLIRI + bevacizumab	CT doublet ^c + EGFR antibody ^d	CT doublet ^c + bevacizumab	FOLFOLIRI ± bevacizumab	FP + EGFR antibody	BSC
Left-sided primary	CT doublet ^c + bevacizumab	CT doublet ^c + bevacizumab	FOLFOLIRI + bevacizumab	CT doublet ^c + bevacizumab	CT doublet ^c + bevacizumab	FOLFOLIRI ± bevacizumab	FP + bevacizumab	
Right-sided primary	CT doublet ^c + bevacizumab	FOLFOLIRI + bevacizumab	CT doublet ^c + bevacizumab	FP + bevacizumab	CT doublet ^c + bevacizumab	CT doublet ^c + bevacizumab	Reduced dose CT doublet ^c	—
Second choice	CT doublet ^c + bevacizumab	FOLFOLIRI + bevacizumab	CT doublet ^c + bevacizumab	FP + bevacizumab	CT doublet ^c + bevacizumab	CT doublet ^c + bevacizumab	If RAS wt may consider EGFR antibody therapy	—
Third choice		FOLFOLIRI	FOLFOLIRI					—
Maintenance								
Preferred choice	FP + bevacizumab ^f	FP + bevacizumab	FP + bevacizumab	FP + bevacizumab ^f	FP + bevacizumab	FP + bevacizumab	FP + bevacizumab	—
Second choice	Pause	Pause	Pause	Pause	Pause	Pause	FP	—



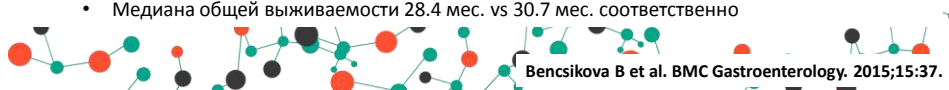
Бевацизумаб одинаково эффективен в 1-ой линии терапии мКРР - как у больных с мутациями генов RAS, так и без них

Исследование Bencsikova B. и соавт.
(метаанализ результатов лечения 1622 пациентов с мКРР, получавших бевацизумаб)



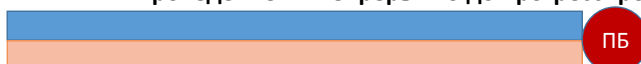
Различия в показателях прогрессивной и общей выживаемости при применении бевацизумаба в 1 линии у пациентов с мутациями KRAS и без них статистически не значимы:

- Медиана прогрессивной выживаемости 11.4 мес. vs 11.5 мес.
- Медиана общей выживаемости 28.4 мес. vs 30.7 мес. соответственно

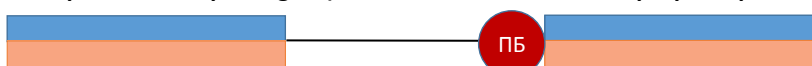


Терапевтические стратегии при мКРР

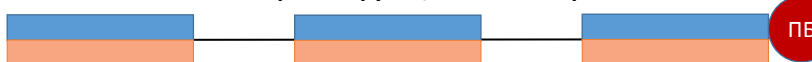
Проведение ХТ непрерывно до прогрессирования



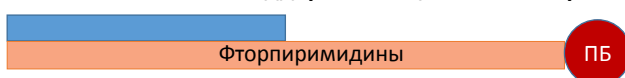
Стратегия «Stop and go» (возобновление ХТ после прогрессирования)



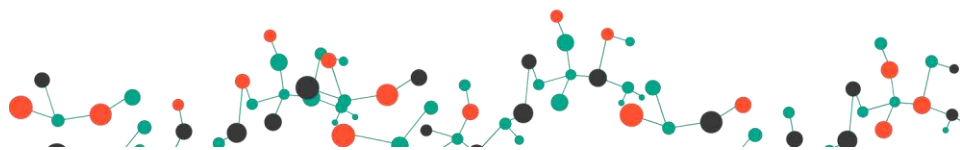
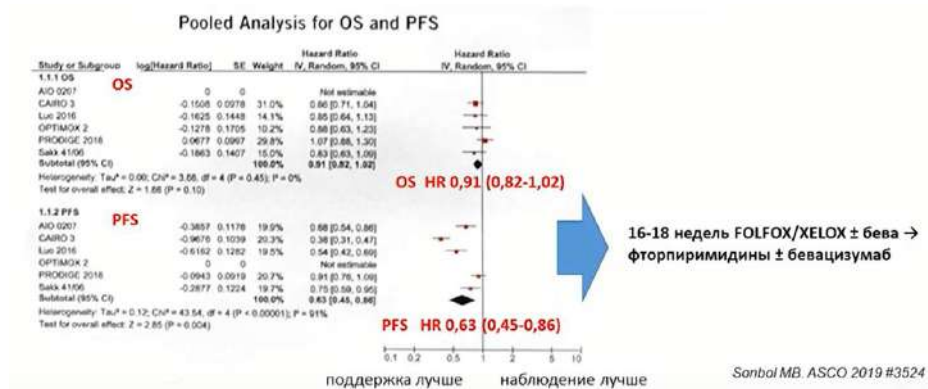
«Интермиттирующая» химиотерапия



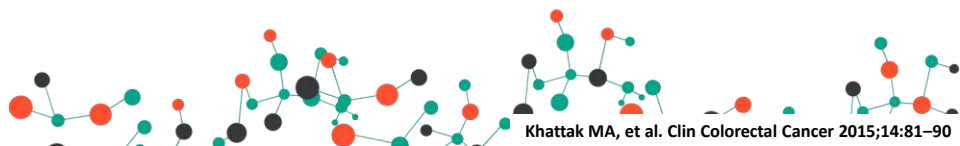
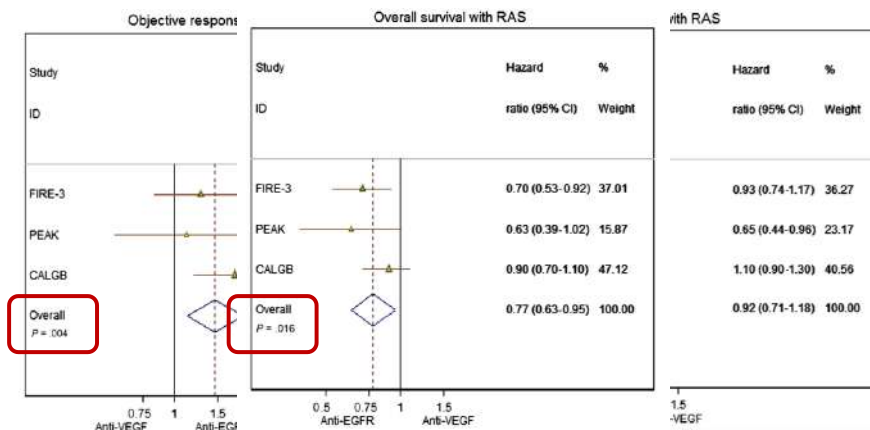
«Поддерживающая» химиотерапия



Как долго проводить первую линию терапии



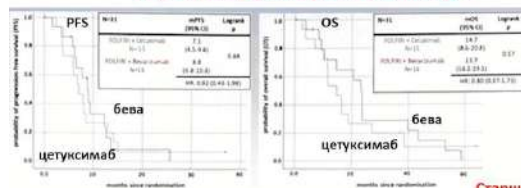
Метаанализ: Сравнение эффективности анти-EGFR + XT vs бевацизумаб + XT в 1-й линии терапии мКРР (RAS wt)



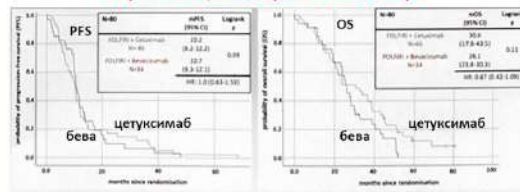
Анти-EGFR антитела или бевацизумаб в первой линии лечения больных старше 70 лет. Поданализ исследования FIRE-3

FIRE-3: FOLFIRI + цетуксимаб vs. FOLFIRI + бевацизумаб

Старше 70 лет, правосторонняя локализация



Старше 70 лет, левосторонняя локализация

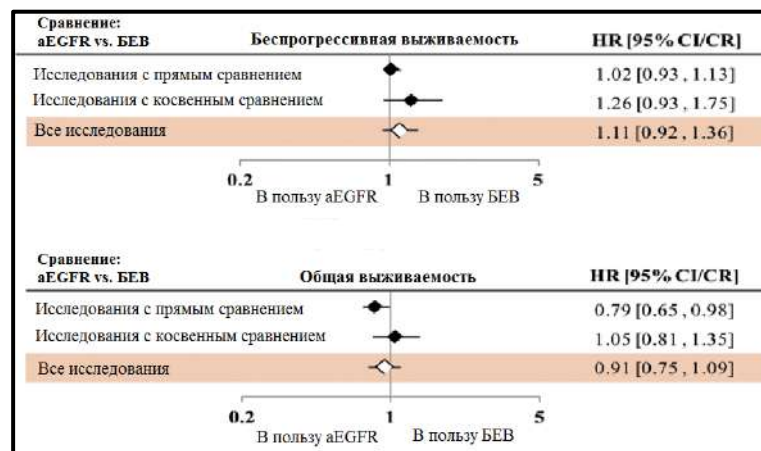


У больных старше 70 лет даже при wtRAS и опухоли слева нет четких преимуществ цетуксимаба перед бевацизумабом.

Heinemann V. ASCO 2019 #3541

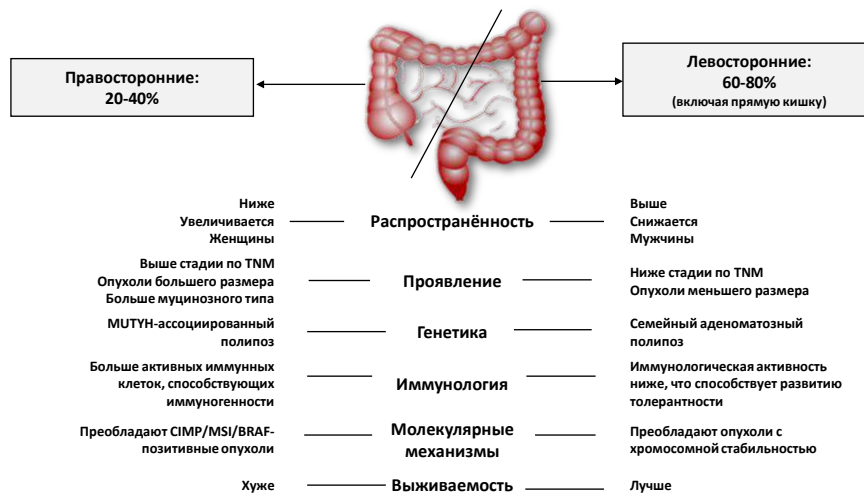
У anti-EGFR нет достоверных преимуществ над бевацизумабом (KRASwt)

Согласно метаанализу 17 исследований



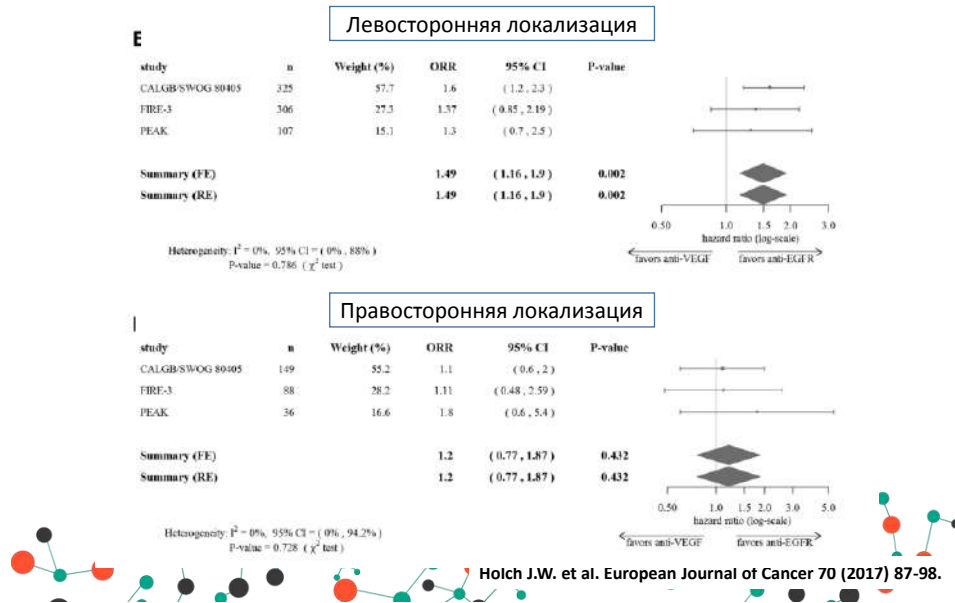
Kumachev A et al. PLoS One. 2015 Oct;10(10):e0140187

Биологические и анатомические характеристики право- и левосторонних опухолей при мКРР

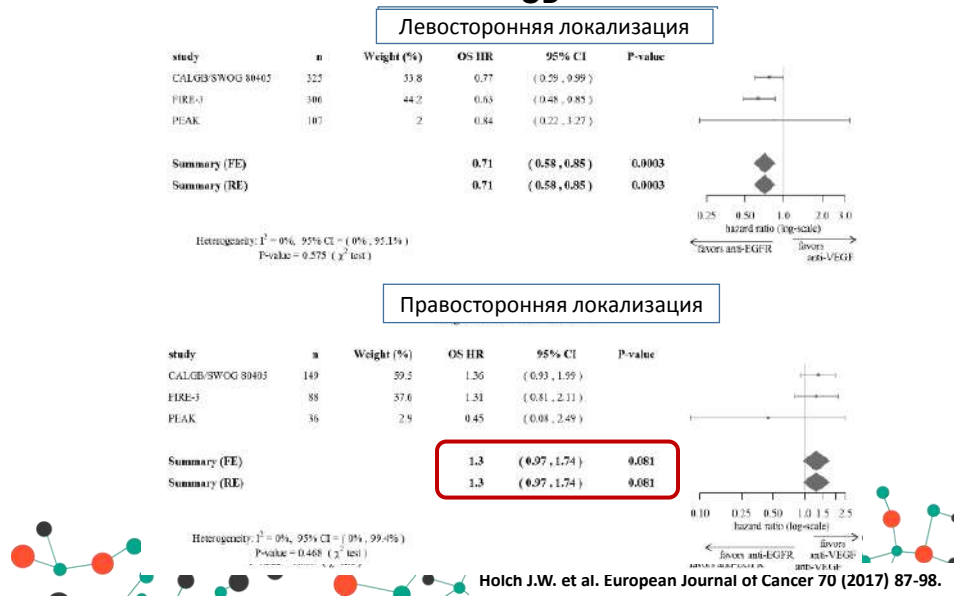


1. Lee GH, et al. Eur J Surg Oncol 2015;41:300–308; 2. Maus MK, et al. Pharmacogenomics J 2015;15:354–362;
3. Heinemann V, et al. ASCO 2014 (Абстракт № 3600)

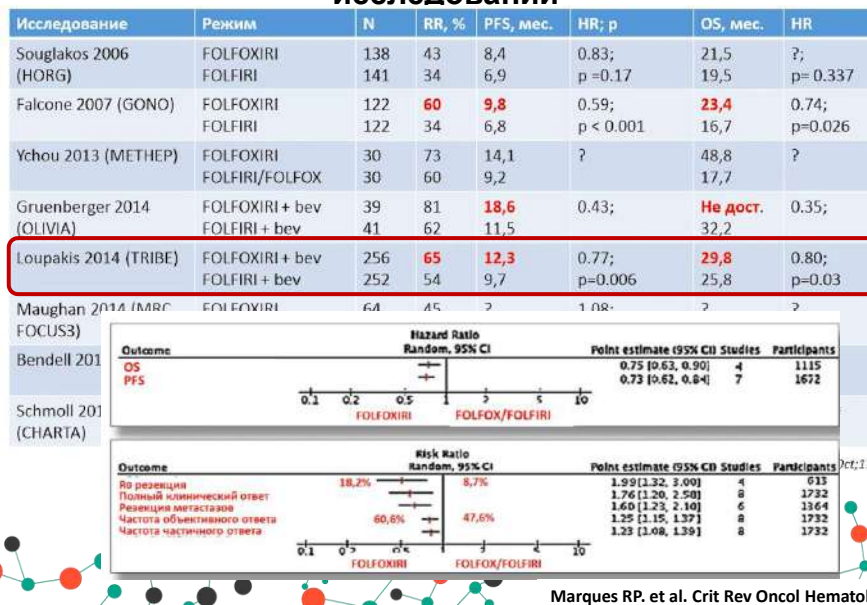
Препараты аEGFR улучшают непосредственные результаты лечения пациентов с ДТ RAS мКРР независимо от локализации опухоли



Бевацизумаб имеет преимущество по ОБ и ВБП по сравнению с препаратами аEGFR у пациентов с ДТ мКРР в первой линии при правосторонних опухолях



Сравнение двойных и тройных комбинаций при мКРР. Метаанализ 8 рандомизированных исследований



Pan-Asian adapted ESMO consensus guidelines, 2018

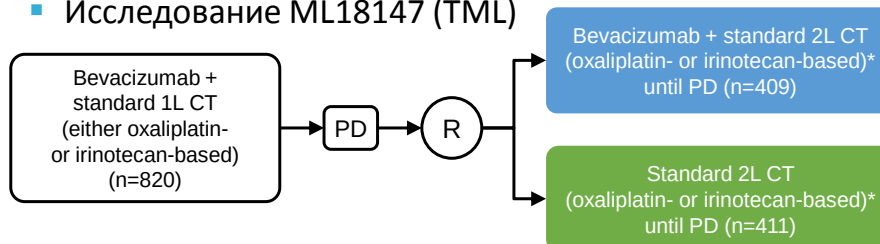
2 линия лечения

Category	Fit patients ^b						Unfit ^b	
Treatment goal	Cytoreduction (tumour shrinkage)			Disease control (control of progression)			May be unfit Palliation	Unfit
Molecular profile	RAS wt	RAS mt	BRAF mt	RAS wt	RAS mt	BRAF mt	Any	Any
First line								
Preferred choice	CT doublet ^c + EGFR antibody ^{d,e}	CT doublet ^c + bevacizumab	FOLFIRI + bevacizumab	CT doublet ^c + EGFR antibody ^d	CT doublet ^c + bevacizumab	FOLFIRI ± bevacizumab	FP + EGFR antibody	BSC
Left-sided primary								
Right-sided primary	FOLFIRI + bevacizumab	CT doublet ^c + bevacizumab	FOLFIRI + bevacizumab	CT doublet ^c + bevacizumab	CT doublet ^c + bevacizumab	FOLFIRI ± bevacizumab	FP + bevacizumab	
Second choice	CT doublet ^c + bevacizumab	FOLFIRI + bevacizumab	CT doublet ^c + bevacizumab	FP + bevacizumab		CT doublet ^c + bevacizumab	Reduced dose CT doublet ^c	
Third choice		FOLFIRI	FOLFIRI				if RAS wt may consider EGFR antibody therapy	
Maintenance								
Preferred choice	FP + bevacizumab ^f	FP + bevacizumab	FP + bevacizumab	FP + bevacizumab ^f	FP + bevacizumab	FP + bevacizumab	FP + bevacizumab	
Second choice	Pause	Pause	Pause	Pause	Pause	Pause	FP	
Second-line								
Preferred choice	CT doublet ^c + bevacizumab	CT doublet ^c + bevacizumab	CT doublet ^c + bevacizumab	CT doublet ^c + bevacizumab or CT doublet ^c + EGFR antibody ^d	CT doublet ^c + bevacizumab	CT doublet ^c + bevacizumab		
Second choice	CT doublet ^c + EGFR antibody ^{d,e} or FOLFIRI + aflibercept/ramucicab	FOLFIRI + aflibercept/ramucicab	FOLFIRI + aflibercept/ramucicab	FOLFIRI + aflibercept/ramucicab	FOLFIRI + aflibercept/ramucicab	FOLFIRI + aflibercept/ramucicab		



Эффективность бевацизумаба во второй линии терапии мКРР

■ Исследование ML18147 (TML)



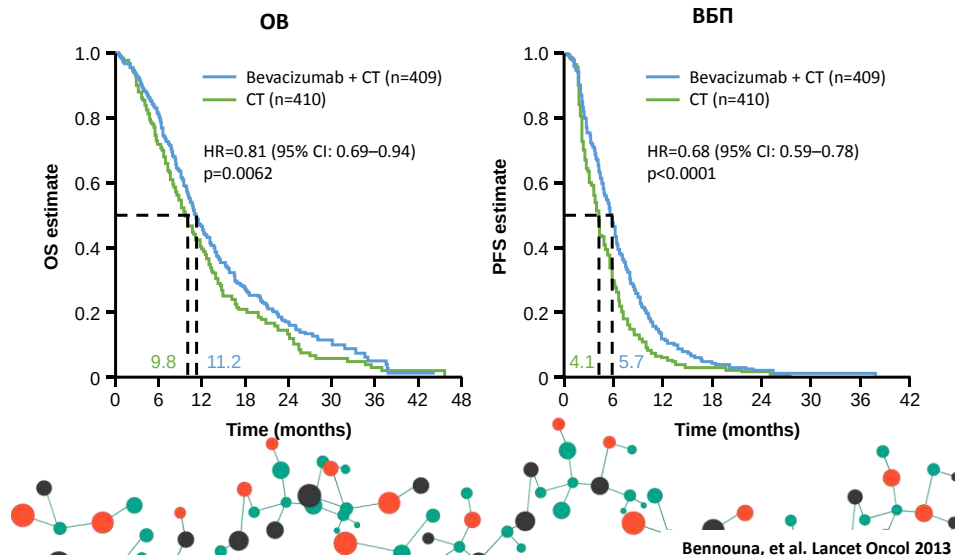
- Основная цель: ОВ от рандомизации
- Второстепенные цели: ВБП, Наилучший общий ответ, ОВ от начала терапии 1 линии OS from start of 1L therapy, ВБП на терапии

*2L CT was determined by the 1L regimen (i.e. patients given 1L oxaliplatin were switched to 2L irinotecan, and vice versa)
Bevacizumab = 5mg/kg q2w or 7.5mg/kg q3w

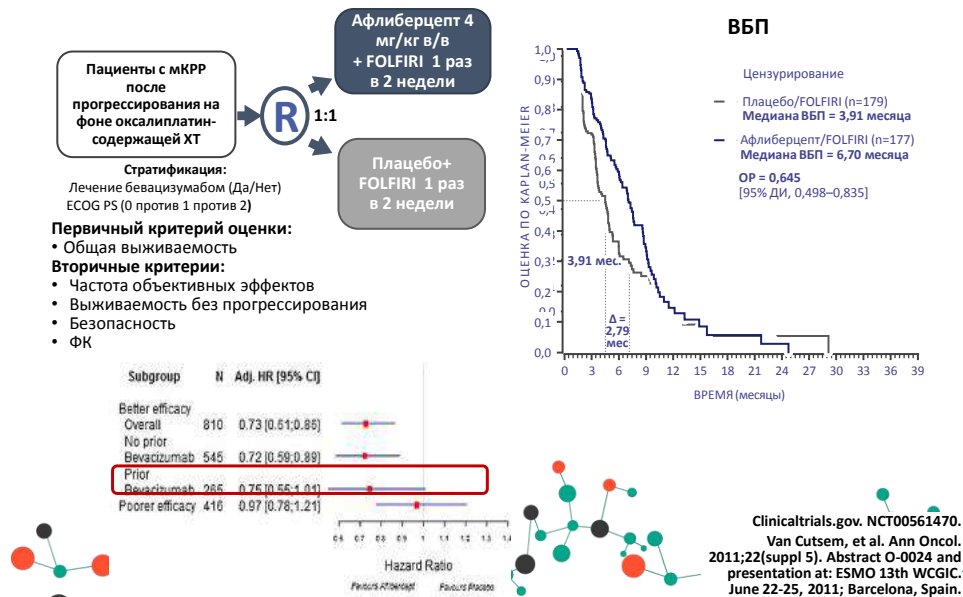


Эффективность бевацизумаба во второй линии терапии мКРР

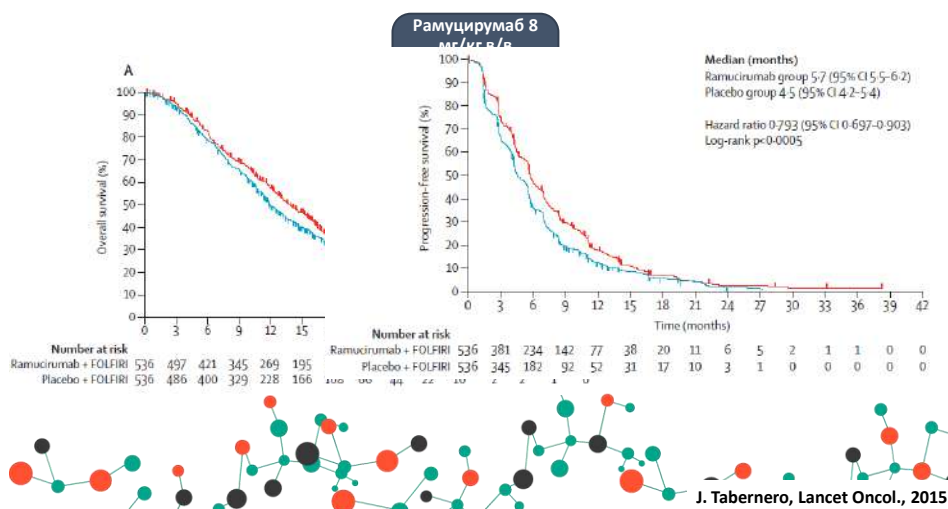
Исследование ML18147 (TML)



Афлиберцепт: III фаза исследования 2 линии терапии метастатического рака толстой кишки (VELOUR)



RAISE: рамуцирумаб/плацебо+FOLFIRI во 2-й линии терапии больных мКРР после прогрессирования на режимах с оксалиплатином, фторпиримидинами и бевацизумабом



Непрямое сравнение бевацизумаба, афлиберцепта и рамуцирумаба во 2 линии лечения мКРР после прогрессирования на ХТ+Бевацизумаб Включено 2265 больных

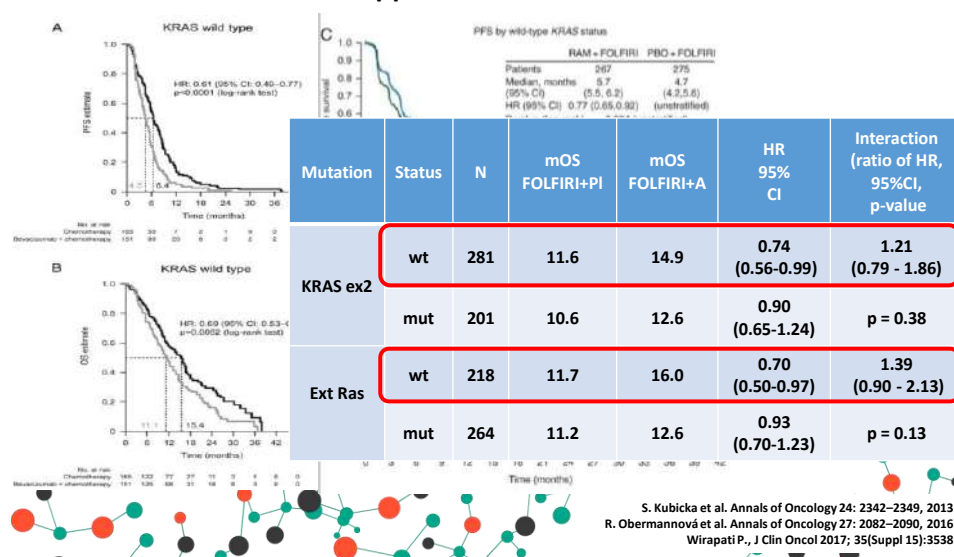
	PFS	OS
Bev. vs Aflib.	HR 1.03 95%CI 0.77-1.38	HR 0.94 95%CI 0.703-1.261
Bev. vs Ram.	HR 0.86 95%CI 0.71-1.04	HR 0.96 95%CI 0.782-1.19
Ram vs Aflib.	HR 0.84 95%CI 0.63-1.11	HR 1.02 95%CI 0.77-1.36



Косвенное сравнение частоты 3-4 степени в исследованиях с антиангиогенными препаратами во 2-й линии терапии мКРР

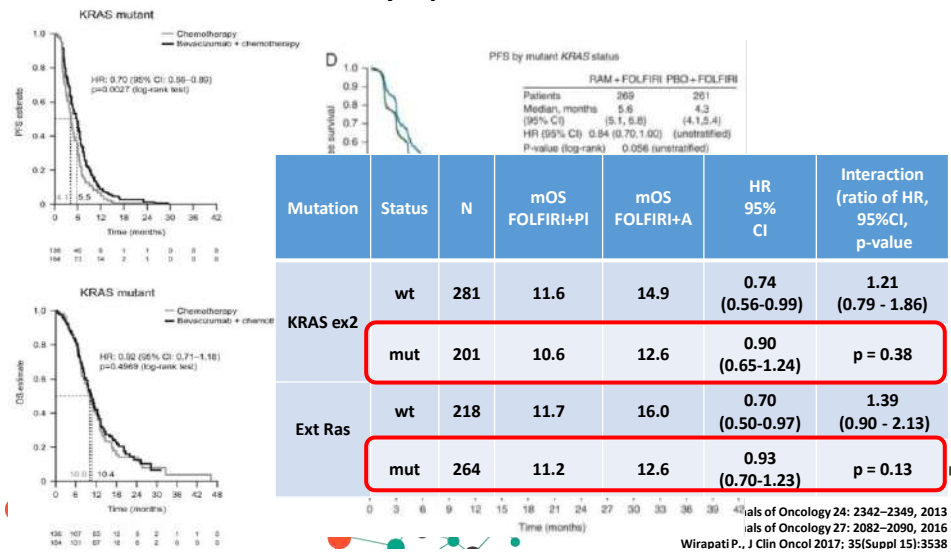
Побочные явления 3-4 ст.	TML 18147 (бевацизумаб), %	VELOUR (афлиберцепт), %	RAISE (рамуцирумаб), %
Нейтропения	16	36.7	38
Диарея	10	19.3	11
Слабость	3	16.9	12
Венозные тромбозмбolicкие осложнения	7	7.9	1
Мукозиты	3	13.7	4
Протеинурия	<1	7.9	<1
Артериальная гипертензия	2	19.3	<12
Кровотечения	2	2.9	3.6

Эффективность антиангиогенных препаратов во 2 линии в зависимости от мутаций KRAS. Поданализ исследований TML, RAISE, VELOUR «Дикий» тип KRAS

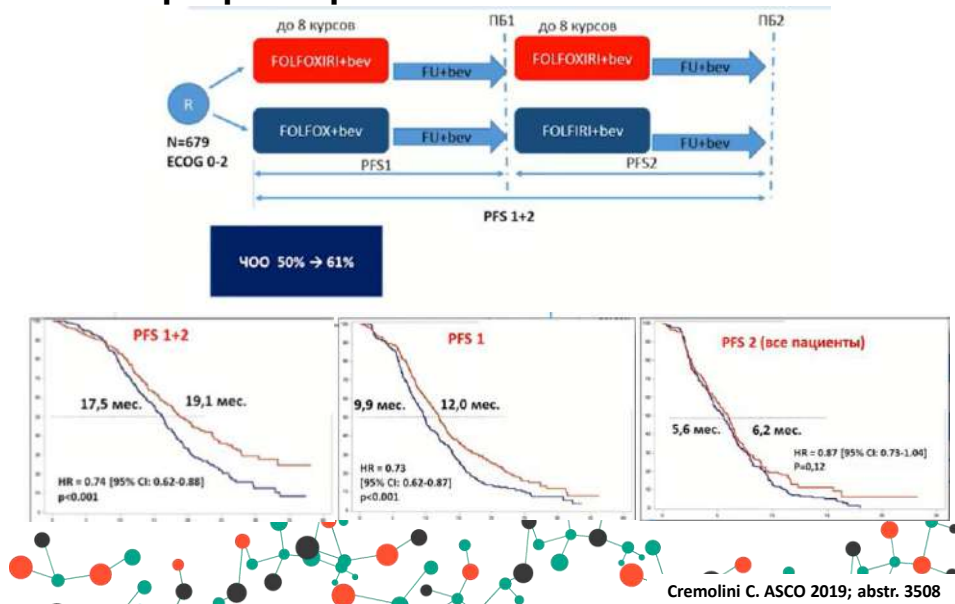


Эффективность антиангиогенных препаратов во 2 линии в зависимости от мутаций KRAS. Поданализ исследований TML, RAISE, VELOUR

Мутированный KRAS

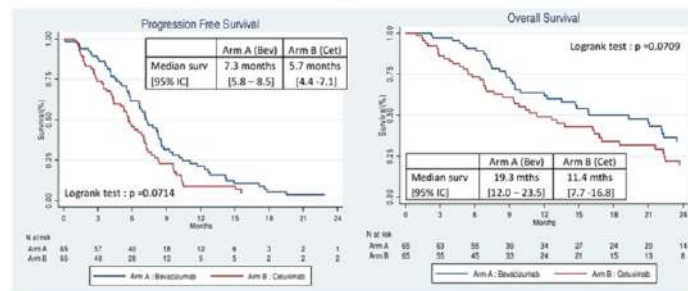


Исследование TRIBE-2: Реинтродукция FOLFOXIRI+bev vs FOLFIRI+bev после прогрессирования на FOLFOX+bev



Bevacizumab or cetuximab plus chemotherapy after progression with bevacizumab plus chemotherapy in patients with wtKRAS metastatic colorectal cancer: A randomized phase II study (Prodige 18 –UNICANCER GI).

ASCO ANNUAL MEETING
COLLECTIVE WISDOM
THE FUTURE OF PREVENT, CONTROLLED CLINICAL RESEARCH
June 3-7, 2016
McCormick Place | Chicago, Illinois | #ASCO16



Presented By Sandrine Hlret

Прогрессирующий метастатический КРР, рефрактерный к предшествующей терапии

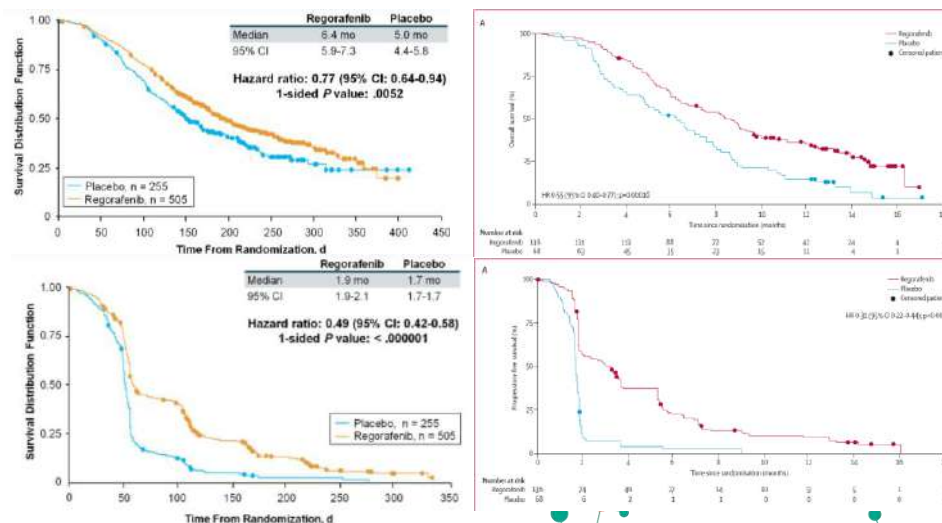
Pan-Asian adapted ESMO consensus guidelines, 2018

3-я и последующие линии лечения

Category	Fit patients ^a						Unfit ^b	
	Cytoreduction (tumour shrinkage)			Disease control (control of progression)			May be unfit Palliation	Unfit
Molecular profile	RAS wt	RAS mt	BRAF mt	RAS wt	RAS mt	BRAF mt	Any	Any
First line								
Preferred choice	CT doublet ^c + EGFR antibody ^{d,e}	CT doublet ^c + bevacizumab	FOLFIRI + bevacizumab	CT doublet ^c + EGFR antibody ^d	CT doublet ^c + bevacizumab	FOLFIRI ± bevacizumab	FP + EGFR antibody	BSC
Left-sided primary								
Right-sided primary	FOLFIRI + bevacizumab	CT doublet ^c + bevacizumab	FOLFIRI + bevacizumab	CT doublet ^c + bevacizumab	CT doublet ^c + bevacizumab	FOLFIRI ± bevacizumab	FP + bevacizumab	
Second choice	CT doublet ^c + bevacizumab	FOLFIRI + bevacizumab	CT doublet ^c + bevacizumab	FP + bevacizumab		CT doublet ^c + bevacizumab	Reduced dose CT doublet ^c	—
Third choice		FOLFIRI	FOLFIRI				If RAS wt may consider EGFR antibody therapy	—
Maintenance								
Preferred choice	FP + bevacizumab ^f	FP + bevacizumab	FP + bevacizumab	FP + bevacizumab ^f	FP + bevacizumab	FP + bevacizumab	FP + bevacizumab	—
Second choice	Pause	Pause	Pause	Pause	Pause	Pause	FP	—
Second line								
Preferred choice	CT doublet ^c + bevacizumab	CT doublet ^c + bevacizumab	CT doublet ^c + bevacizumab	CT doublet ^c + bevacizumab or CT doublet ^c + EGFR antibody ^d	CT doublet ^c + bevacizumab	CT doublet ^c + bevacizumab		—
Second choice	CT doublet ^c + EGFR antibody ^d or FOLFIRI + aflibercept/ramucicab	FOLFIRI + aflibercept/ramucicab	FOLFIRI + aflibercept/ramucicab	FOLFIRI + aflibercept/ramucicab	FOLFIRI + aflibercept/ramucicab	FOLFIRI + aflibercept/ramucicab		—
Third line								
Preferred choice	CT doublet ^c + EGFR antibody ^d or irinotecan + cetuximab ^g	Regorafenib or FTD/TP	Regorafenib or FTD/TP	CT doublet ^c + EGFR antibody ^d or irinotecan + cetuximab ^g	Regorafenib or FTD/TP	Regorafenib or FTD/TP		—
Second choice	EGFR antibody monotherapy ^h			EGFR antibody monotherapy ^h				—
Third choice	Regorafenib or FTD/TP			Regorafenib or FTD/TP				—



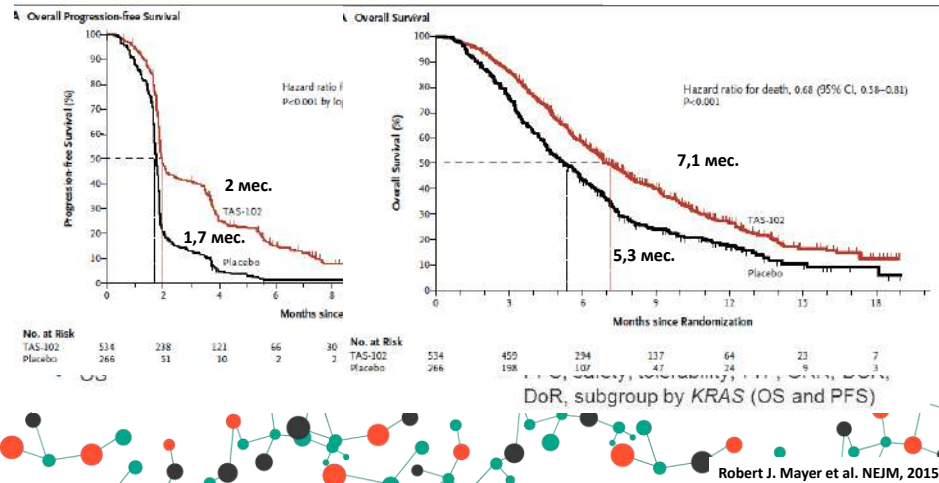
Регорафениб/плацебо+оптимальная симптоматическая терапия (исследования CORRECT/CONCUR)



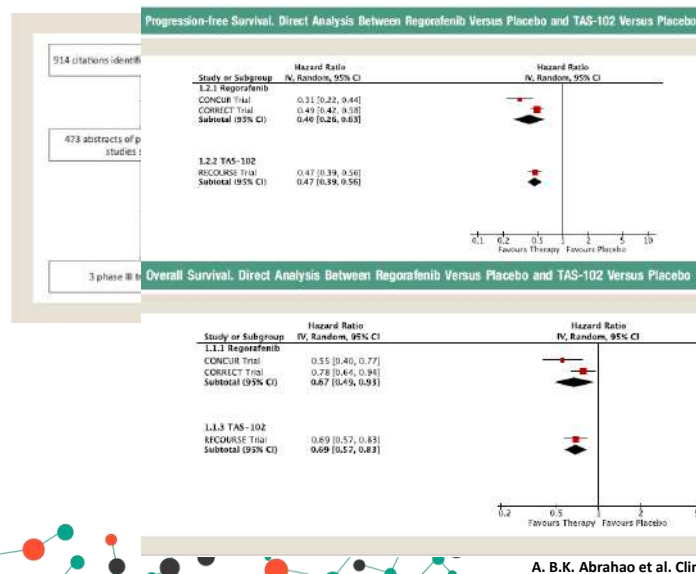
Исследование RECURSE: трифлуридин/типирацил vs плацебо при мКРР, рефрактерном к стандартной терапии, III фаза

• Study objective

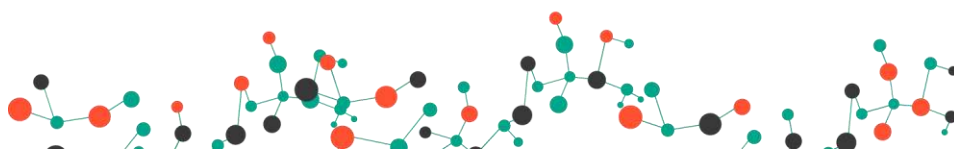
- To evaluate the efficacy and safety of TAS-102 vs. placebo in patients with refractory mCRC receiving best supportive care (BSC)



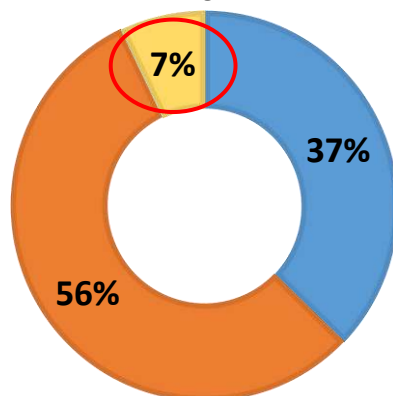
Сравнение регорафениба и трифлуридина/типирацила при распространенном колоректальном раке, метаанализ



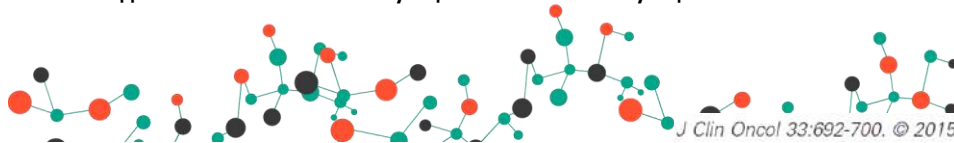
Метастатический КРР с мутацией *BRAF* V600E



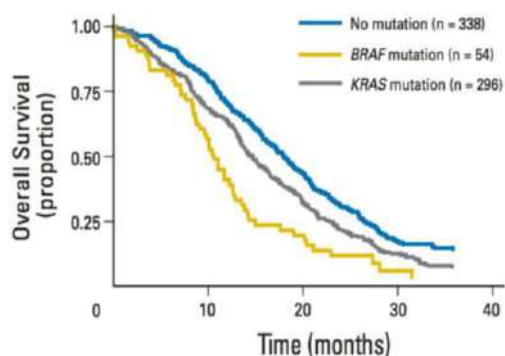
Популяция пациентов с мКРР в зависимости от мутационного статуса опухоли



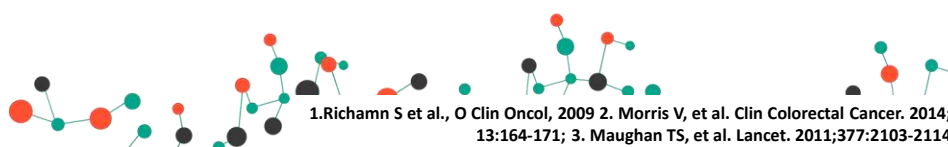
■ дикий тип RAS и BRAF ■ мутация в генах RAS ■ мутация в гене BRAF



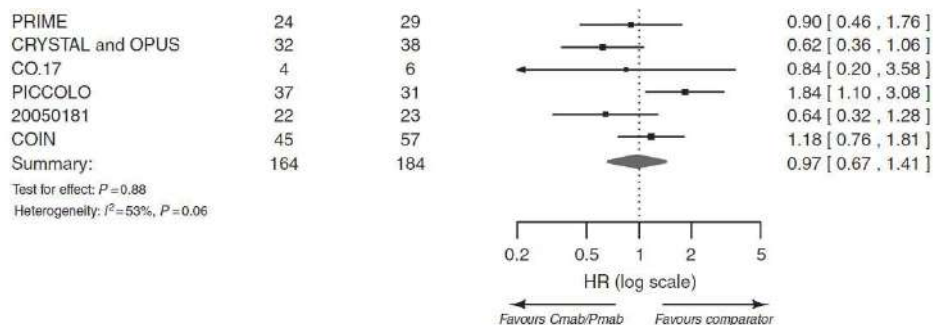
мКРР с мутацией *BRAF V600E* mut – плохой прогноз



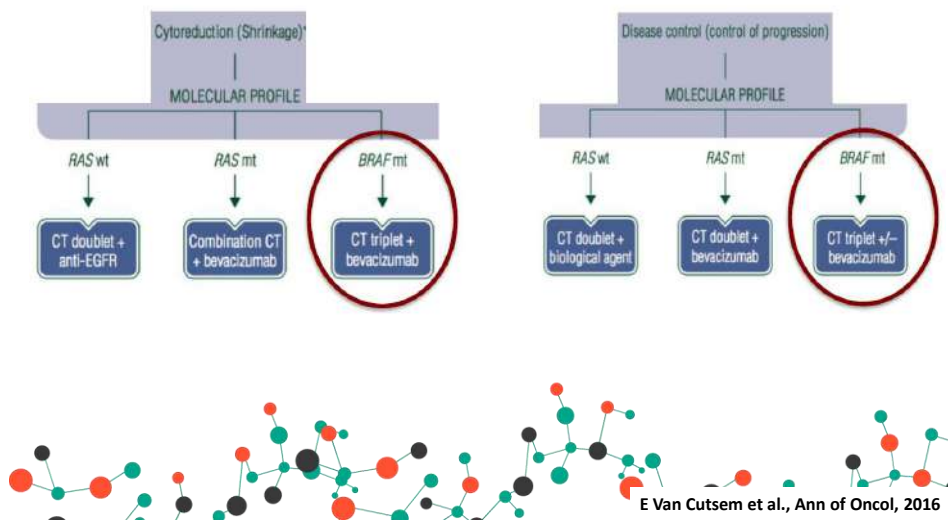
- mOS for *RAS/RAF* WT: 20.1 months
- mOS for *BRAF* mutant: 8.8 months
- mPFS on standard-of-care therapies
 - First line: $\approx$ 6 months
 - Second line: 2-3 months



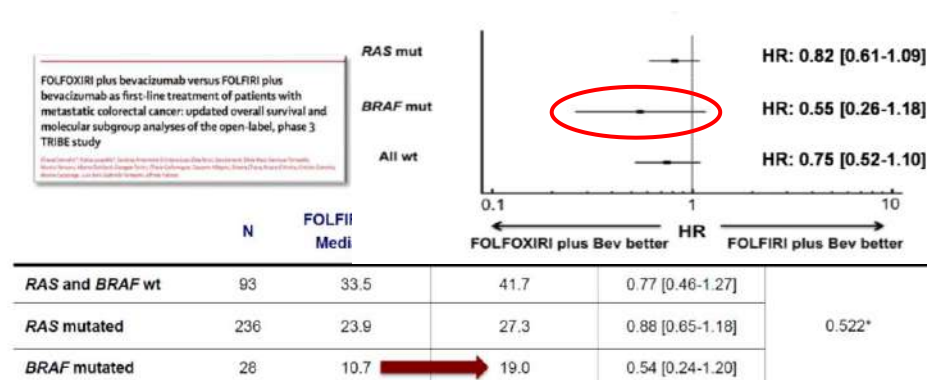
Низкая эффективность анти-EGFR МКА при *BRAF V600E* mut мКРР метаанализ 7 рандомизированных исследований



FOLOFOXIRI+Бевацизумаб – оптимальная терапевтическая комбинация при *BRAF* V600E mut мКРП



Исследование TRIBE: FOLFOXIRI+БЕВ vs FOLFIRI+БЕВ – подгрупповой анализ в зависимости от генетического статуса опухоли

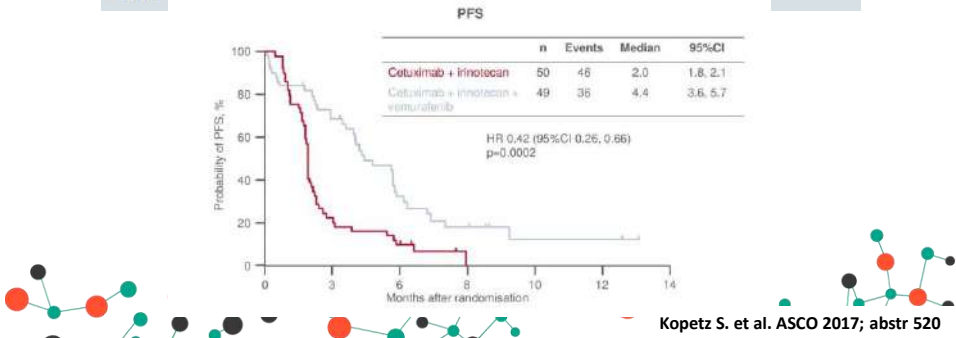


* p for interaction

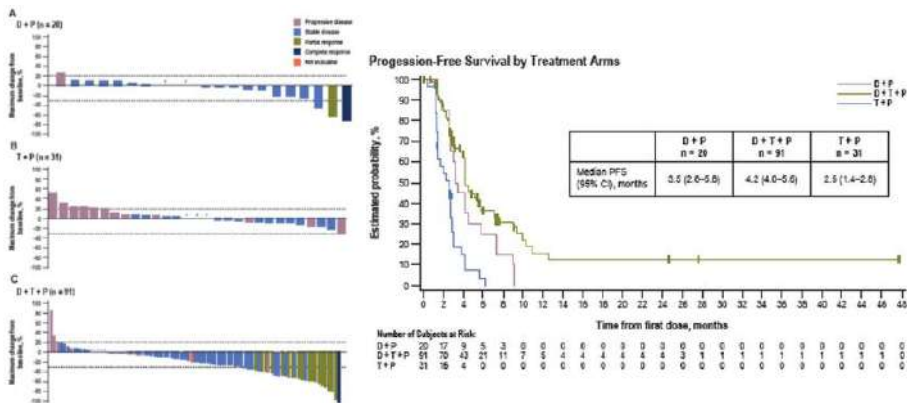


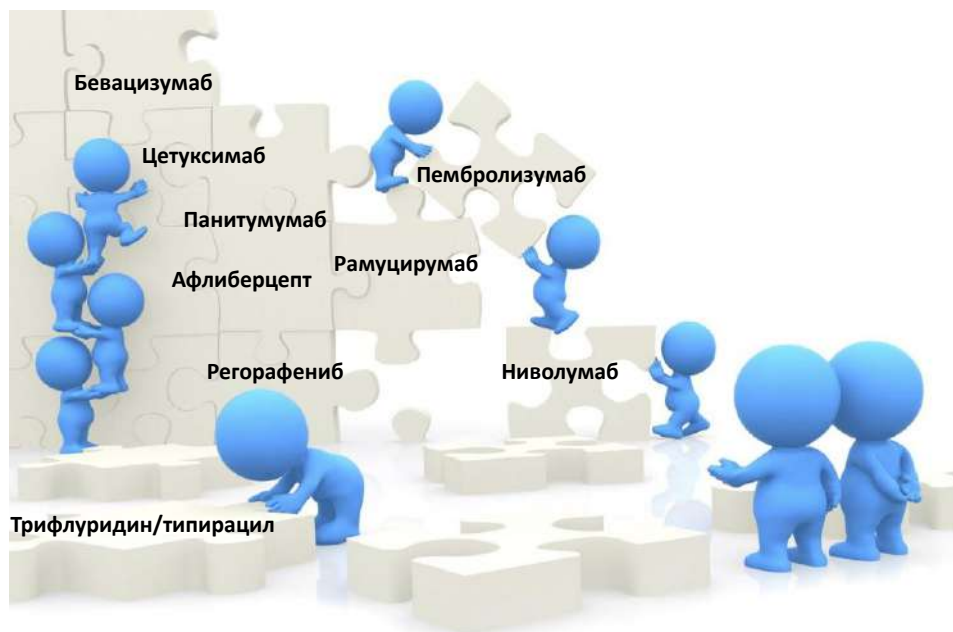
SWOG 1406: Вемурафениб в комбинации с иринотеканом и цетуксимабом у больных *BRAF V600E mut* мКРР (2-я и последующие линии лечения)

	irinotecan + cetuximab vemurafenib	irinotecan + cetuximab	
PFS	4.4 months	2.0 months	(HR: 0.42, P < 0.001)
RR	16%	4%	(P=0.09)
SD	48%	17%	
DCR	67%	22%	(P < 0.001)



Тройная BRAF, EGFR и MEK блокада при мКРР с мутацией *BRAF V600E*





МЕТАСТАТИЧЕСКИЙ РАК ЖЕЛУДКА. ЧТО НОВОГО МЫ ИМЕЕМ В СВОЕМ АРСЕНАЛЕ?

Корниецкая А.Л.

МНИОИ им. А.П. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

Эпидемиология: рак желудка

	В мире ¹	США ²	Велико-британия ¹	Германия ¹	Франция ¹	Япония	Восточная Азия ¹	Россия
Общая популяция (миллионов человек) ³⁻⁵	7 442,1	323,1	65,6	82,7	66,9	127,0	3 252	146,0
Заболеваемость	1 033 701	28 000	6 370	14 173	7 726	115 546 ¹	619 226	31 539
% С локализованной опухолью (I)		27%				47,9% ⁵		12,4%
% С метастазами в регионарных лимфатических узлах (II–III)		28%				21,7% ⁵		45,6%
% С отдаленными метастазами (IV)		35%				16,3% ⁵		39,9%
Смертность	782 685	10 960	4 484	9 480	5 326	48 535 ¹	453 513	20 101
Соотношение M/I (расч.)	75,7%	39%	70,4%	66,9%	68,9%	42,0% ¹	73,2%	63,7%
5-летняя выживаемость		31%	19% ⁶	33% ⁷	–	65% ⁸	–	–

- Пятое по распространенности злокачественное новообразование в мире⁹
- Четвертое по распространенности злокачественное новообразование у мужчин; седьмое - у женщин⁹
- Третье место в структуре онкологической смертности в мире⁹
- По оценкам 2012 года, заболеваемость раком желудка в мире снижается¹⁰

В структуре смертности населения России от ЗНО рак желудка на 2 месте (9,8%), после опухолей трахеи, бронхов, легкого (17,3%)

1. GLOBOCAN 2018. Cancer fact sheets, stomach. <http://gco.iarc.fr/today/home>. Accessed October 31, 2018; 2. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/stomach.html>. Accessed August 21, 2017; 3. The World Bank. Population, total. <http://data.worldbank.org/indicator/SP.POP.TOTL>. Accessed August 21, 2017; 4. United States Census Bureau. U.S. and world population clock. <http://www.census.gov/popest/clock/>. Accessed August 21, 2017; 5. Jones GW. The Population of Southeast Asia. Asia Research Institute. Singapore: National University of Singapore; 2013; 6. Cancer Research UK. <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/stomach-cancer>. Accessed August 21, 2017; 7. Cancer in Germany 2009/2010. 9th ed. Berlin, Germany: Robert Koch Institute; 2014; 8. Cancer Information Service. http://ganjoho.jp/data/reg_stat/statistics/brochure/2016/cancer_statistics_2016.pdf. Accessed August 21, 2017; 9. GLOBOCAN 2018. Cancer fact sheets, stomach. <http://gco.iarc.fr/today/home>. Accessed October 26, 2018; 10. Torre LA, et al. Global cancer statistics, 2012. *Ca Cancer J Clin*. 2015;65:87–108; 11. Allemani C, et al. *Lancet*. 2015;385(9972):977–1010; 12. Каприн А.Д. Злокачественные новообразования в РФ в 2017 г. Заболеваемость и смертность.

Цели терапии рака желудка



Мир Европа Азия

ОВ, общая выживаемость.

1. SEER Stat Fact Sheets: Stomach Cancer. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/stomach.html>; 2. SEER Stat Fact Sheets: Esophageal Cancer. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/esoph.html>; 3. Adapted with permission from the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers V.2.2016. © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2016. All rights reserved. Accessed (August 16, 2016). To view the most recent and complete version of the guideline, go online to NCCN.org. NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK®, NCCN®, NCCN GUIDELINES®, and all other NCCN Content are trademarks owned by the National Comprehensive Cancer Network, Inc. 4. Adapted with permission from the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Gastric Cancer V.3.2016. © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2016. All rights reserved. Accessed (August 16, 2016). To view the most recent and complete version of the guideline, go online to NCCN.org. NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK®, NCCN®, NCCN GUIDELINES®, and all other NCCN Content are trademarks owned by the National Comprehensive Cancer Network, Inc.; 5. Stahl M, et al. *Annals of Oncology*. 2013;24(suppl 6):v51–v56; 6. Waddell T, et al. *Annals of Oncology*. 2013;24(suppl 6):v57–v63; 7. Japanese Gastric Cancer Association. *Gastric Cancer*. 2011;14:114–123; 8. Lee JH, et al. *J Gastric Cancer*. 2014;14(2):87–104.

Единые стандарты лечения диссеминированной аденокарциномы желудка и кардиоэзофагеального перехода не разработаны

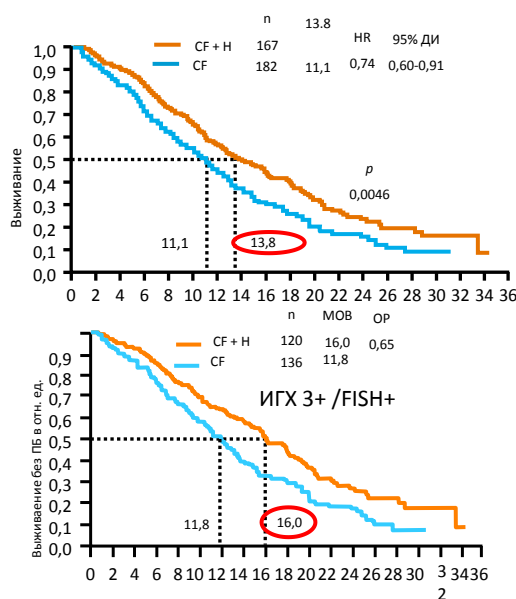
Дублетная химиотерапия	Трехкомпонентные режимы	Таргетная терапия	Лучевая терапия
Общепринятая практика	Нет единого решения	В зависимости от биомаркеров	Только контроль симптомов
Стандартная практика в Азии	Широкое распространение в Европе и США (также в Австралии)	(HER2: трастузумаб)	(роль после радикального хирургического лечения четко не определена)
Фторпиримидины и производные платины Эффективность капецитабина = эффективности инфузионного 5-ФУ Эффективность оксалиплатина = эффективности цисплатина	+ Таксаны или Антрациклины mDCF: ОЭ = 46,6%, МВДП – 8,1 мес, МОВ – 15,1 мес FLOT: ОЭ = 46,6%, МВДП – 8,1 мес, МОВ – 15,1 мес TEF: ОЭ = 47% МВДП – 7,7 мес МОВ – 14,6 мес	- 15-20% больных в различных регионах - ассоциируется с более агрессивным течением и более короткой выживаемостью, однако данные противоречивы - экспрессия коррелирует с ответом на терапию трастузумабом	
Большое разнообразие предпочтительных комбинаций в разных странах мира			

- Прогноз при раке желудка очень ранних стадий — благоприятный в странах Азии, но неблагоприятный в других странах, а также при поздних стадиях
- Медиана общей выживаемости в большинстве исследований 1-й линии терапии — 9–11 месяцев

ЖПС – желудочно-пищеводное соединение; HER2 – рецептор 2 человеческого эпидермального фактора роста.
Price TJ et al. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2012;6:199–208

Lorenzen S et al. *Ann Oncol* 2007;18(10):1673–1679 Al-Batran SE et al. *Ann Oncol* 2008;19(11):1882–1887 Van Cutsem E., Boni C., Tabernero J. et al *Ann Oncol* 2015;26:149–156

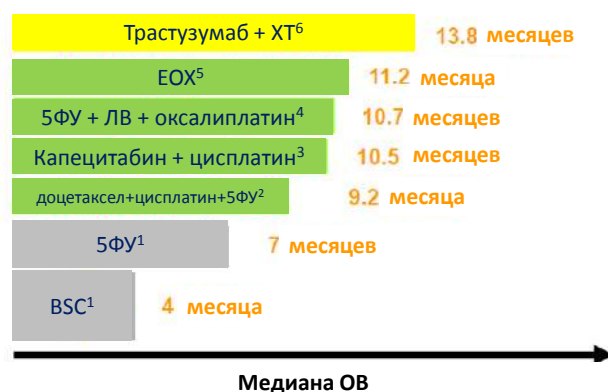
HER2 + мРЖ Цисплатин + фторпиримидин ± трастузумаб Главная цель – улучшение ОБ – достигнута



	CF	CF + Trast
ОЭ, %	35	47
	OR 1.70, 95% ДИ 1.22–2.38, p = 0.0017	
МВБП, мес	5.5	6.7
	HR 0.71, 95% ДИ 0.59–0.85, p = 0.0002	

Wilke H et al. *Lancet Oncol* 2014;15:1224–1235

Прогресс в лечении больных диссеминированной аденокарциномой желудка/КЭП: увеличение медианы ОВ в 3 раза



1. Wagner A, et al. JCO 2003, 2. van Cutsem E, et al. JCO 2006. 3. Kang YK et al, Ann Oncol 2009. 4. Al Batran SE, et al. JCO 2009. 5. Cunningham D, et al. NEJM 2007. 6. van Cutsem E, et al. ASCO 2009.

Химиотерапия второй линии при резистентности к комбинации фторпиримидинов с производными платины (CF/CX/XELOX). Рандомизированные исследования

Автор	n	Препараты, дозы в мг/м ²	МОВ, мес	HR (95%ДИ)	p
Thuss-Patience et al., EJC 2011	40	Иринотекан 250-300 /3 нед	4.0	0.48 (0.25-0.92)	0.012
		BSC	2.4		
Ford et al., Lancet Oncol 2014	168	Доцетаксел 75 /3 нед	5.2	0.67	0.01
		BSC	3.6		
Park, et al JCO 2012	193	Доц 60 /3нед или Ири 150 /2нед	5.3	0.65	0.007
		BSC	3.7		
Cunningham et al. ASCO GI 2011		Доцетаксел 75 /3 нед	7.3		
		Иринотекан 300 /3 нед	7.8		
Park et al. ASCO 2011		Доцетаксел 60 /3 нед	5.2		
		Иринотекан 180 /2 нед	6.5		
Hironaka, et al. JCO 2013; 31(35):4438-4444	108	Паклитаксел 80 1,8,15д /4 нед	9.5	1.13 (0.86-1.49)	0.38
	111	Иринотекан 180 1,15 д /4 нед	8.4		

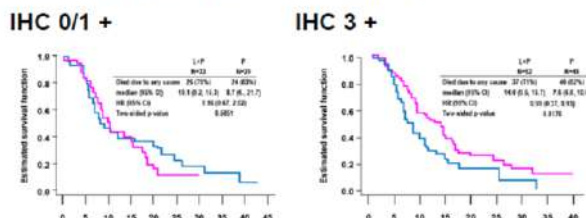
Her2neu+ мРЖ 2-я линия лечения после герцептина

ТуТАN: достоверное улучшение ОВ только при ИГХЗ+ (Япония, Корея, Китай, Тайвань)

GATSBY: T-DM1 vs таксаны

Первичная конечная точка: OS

More patients with IHC 0 or 1+ (36% vs 22% in ToGA)



Параметр эффективности	T-DM1 n=201	Таксаны n=102	HR	p
МОВ	7.9 мес	8.6 мес	1.15	0.8558
МВБП	2.7 мес	2.9 мес	1.13	0.3080
ОЭ	20.6%	19.6%	0.98	0.8406

При аденокарциноме Ж/КЭП, метастазирующей после лечения герцептином, необходима повторная биопсия с исследованием HER2-статуса

T Satoh - 2014

Kang YK PC et al., ASCO GI, 2016

мРЖ. Антиангиогенные препараты

Исследование	Фаза	Линия	Препарат	n	МОВ,мес	МВБП,мес
NCT00411151	II	2	Сунитиниб	51	5.8	1.3
NCT00226811	II	2	Сунитиниб	78	6.8	2.3
AIO	II	2-3	FOLFIRI +сунитиниб vs Сунитиниб	91	10.5 vs 9.0 (p=0.211)	3.6 vs 3.3 (p=0.66)
NCT01238055	II	2	Дос+сунитиниб vs Сунитиниб	107	-	3.9 vs 2.6 (p=0.206)
GEMCAD	II	2	Оха + сорафениб	40	6.5	3.0
ECOG 5203.	II	1	Дос+цис-Pt+сорафениб	44	13.6	5.8
INTEGRATE	II	2-3	Regorafenib vs placebo	152	25 vs 19.4нед (p=0.11)	11.1 vs 3.9нед (p<0.0001)
NCT00970138	II	3	Apatinib 850 мг/сут vs Apatinib 425 мг/сут vs Placebo	141	4.8 vs 4.3 vs 2.5 (p<0.001/ p<0.0017)	1.7 vs 3.2 vs 1.4 (p<0.001)

Доцетаксел+сунитиниб – чаще стоматиты, диарея и ладонно-подошвенный синдром

Более 1000 больных приняли участие в 2-х рандомизированных двойных слепых международных исследованиях III фазы



*8 мг/кг, в/в, 1 раз в 2 недели или плацебо плюс паклитаксел (80 мг/м² 1, 8 и 15 дни 4-недельного цикла); без паклитаксела в предшествующем периоде

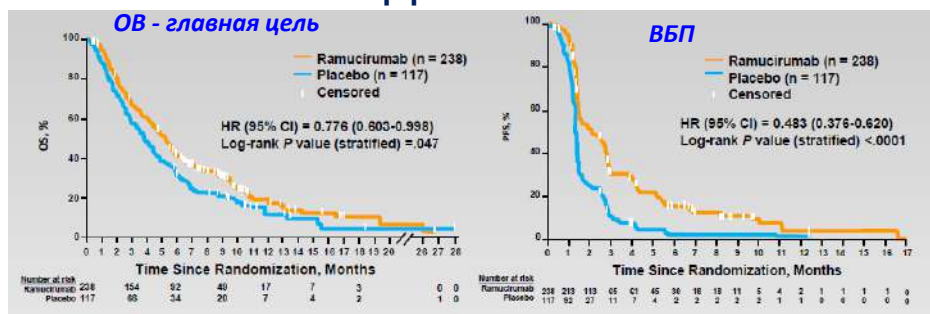
**8 мг/кг, в/в, 1 раз в 2 недели или плацебо

†До прогрессирования заболевания, непереносимой токсичности или летального исхода

BSC – оптимальная симптоматическая терапия; КЭП – кардиозофагеальный переход

- Wilke H et al. *Lancet Oncol* 2014;15:1224–1235
- Fuchs CS et al. *Lancet* 2014;383:31–39

мРЖ/КЭП. 2-я линия лечения REGARD. Рамуцирумаб (антиVEGFR-2) vs BSC. Эффективность

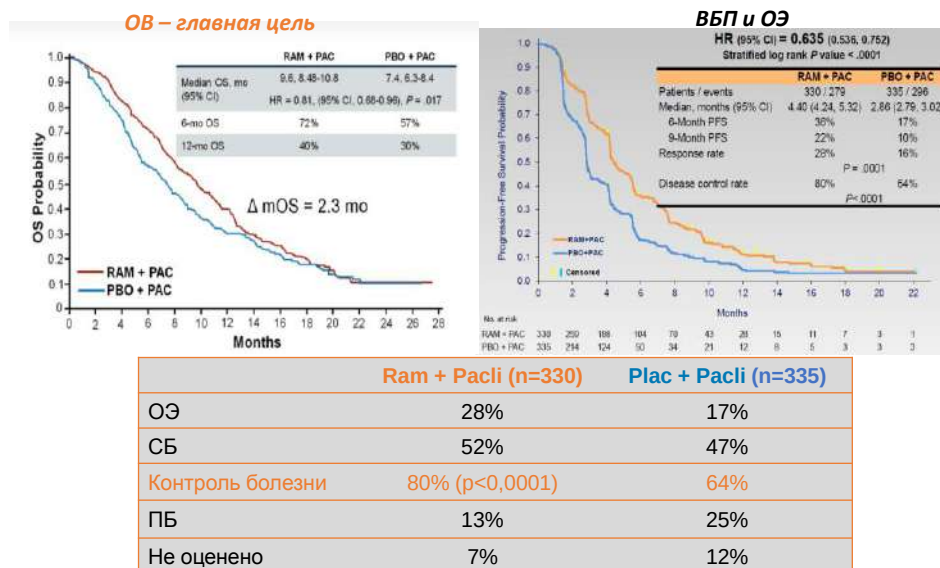


Гипертензия 3-4 степени зарегистрирована в 8% случаев

	Ram	Plac
ОЭ	4%	3%
СБ	45%	21%
Контроль болезни	49%	24%
ПБ	33%	54%
Не оценено	18%	23%
МВБП, мес	2.1	1.3
МОВ, мес	5.2	3.8

Fuchs CS et al. *Lancet* 2014;383:31–39

мРЖ/КЭП. 2 линии лечения. RAINBOW. Паклитаксел ± Рамуцирумаб



Wilke H et al. *Lancet Oncol* 2014;15:1224-1235

Диссеминированная/метастатическая аденокарцинома желудка/кардиоэзофагеального перехода Иммунотерапия

PD-L1

- Распространенность:** новые данные свидетельствуют о том, что уровень экспрессии PD-L1 может быть ниже (24–38%), чем сообщалось ранее¹, и может отличаться в зависимости от линии терапии²
- Прогностическая значимость:** результаты исследований свидетельствуют о том, что экспрессия PD-L1 ассоциируется с более низкой общей выживаемостью,³⁻⁵ однако результаты других работ не согласуются с данными выводами⁶
- Предиктивная значимость:** ответ развивается независимо от статуса PD-L1, однако более высокая ЧОО наблюдается у пациентов с экспрессией PD-L1 в опухоли^{1,7}

HER2+

- Распространенность:** определяется у небольшого количества пациентов (15–20%) в различных регионах⁸⁻¹⁰
- Прогностическая значимость:** ассоциируется с агрессивным течением и более короткой выживаемостью, однако данные противоречивы^{11,12}
- Предиктивная значимость:** экспрессия коррелирует с ответом на терапию трастузумабом¹¹

MSI-H^a

- Распространенность:** определяется у небольшого количества пациентов (4–22%)^{4,7,13,14}
- Прогностическая значимость:** экспрессия ассоциируется со снижением риска смерти, регионарного метастазирования и инвазии опухоли; однако ассоциация с более благоприятным прогнозом остается неоднозначной в свете противоречивых данных^{15,16}
- Предиктивная значимость:** корреляция между MSI-H и клинической пользой иммуноонкологической (ИО) терапии установлена в небольшой популяции пациентов (7 пациентов с MSI-H)⁷

^aТолько у пациентов с РЖ.

1. Janjigian YY, et al. *ASCO* 2017. Abstract 4014; 2. Chung HC, et al. *ASCO* 2016. Abstract 4009; 3. Zhang L, et al. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8:11084-11091; 4. Schlöber HA, et al. *Oncoimmunology*. 2016;5:e1100789; 5. Raufi AG, Klempner SJ. *J Gastrointest Oncol*. 2015;6:561-569; 6. Kim JW, et al. *Gastric Cancer*. 2016;19(1):42-52; 7. Fuchs CS, et al. *ASCO* 2017. Abstract 4003; 8. Data on file, Bristol-Myers Squibb Company; 2017. 9. Data on file, Bristol-Myers Squibb Company; 2017; 10. Data on file, Ono Pharmaceutical Co.; 2017; 11. Bang Y-J, et al. *Lancet*. 2010;376:687-697; 12. Van Cutsem E, et al. *Lancet*. 2016;388:2654-2664; 13. Cancer Genome Atlas Research Network. *Nature*. 2014;513:202-209; 14. Kawazoe A, et al. *Gastric Cancer*. 2017. doi: 10.1007/s10120-016-0631-3; 15. Zhu Let al. *Mol Clin Oncol*. 2015;3(3):699-705; 16. An JY, et al. *Int J Cancer*. 2012;131:505-511.

Иммунотерапия рака желудка/ПЖП

- Иммунотерапия является новым методом лечения рака желудка и ПЖП¹
- Гиперэкспрессия PD-L1, встречающаяся примерно у 40% таких пациентов, свидетельствует о том, что ингибирование контрольных точек иммунного ответа может быть эффективным методом лечения¹
- Цели иммунотерапии²
 - Устранить иммунологическую толерантность по отношению к опухоли
 - Индуцировать противоопухолевый иммунитет с помощью специальных цитотоксических клеток за счет экспрессии антигена на поверхности опухоли

1. Raufi AG and Klempner SJ. *J Gastrointest Oncol*. 2015;6(5):561–569; 2. Subhash VV et al. *J Immunol Res*. 2015; Epub 2015 Oct 22.

14

Что такое нарушение механизмов репарации ДНК (dMMR) и микросателлитная нестабильность (MSI)?

• MSI – это структурное изменение ДНК, вызванное нарушением в системе MMR.^{1,2}

ДНК MMR		MSI		
MMR это процесс исправления ошибок, возникающих при репликации ДНК – редактирование некомплементарно связанных оснований. Нарушение механизмов репарации (dMMR) может привести к накоплению мутаций в ДНК ²		MSI – это увеличение или уменьшение длины повторяющихся последовательностей ДНК (микросателлитные фрагменты) в ДНК опухоли по сравнению с ДНК нормальной клетки ²⁻³		
dMMR: Наличие мутаций в генах MSH2, MLH1, MSH6 и/или PMS2 ²	pMMR: Мутации в соответствующих генах отсутствуют	MSI-H: ≥2 микросателлитных фрагментов с мутацией ³	MSI-L: 1 микросателлитный фрагмент с мутацией ³	MSS: микросателлитные фрагменты с мутацией отсутствуют ³

1. Lee JK, Chan AT. *Curr Colorectal Cancer Rep*. 2011;7(2):136–44. 2. Boland CR, Goel A. *Gastroenterology*. 2010;138(6):2073–2087. 3. Boland CR, et al. *Cancer Res*. 1998;58:5248–5257.

Частота MSI-H/dMMR в солидных опухолях



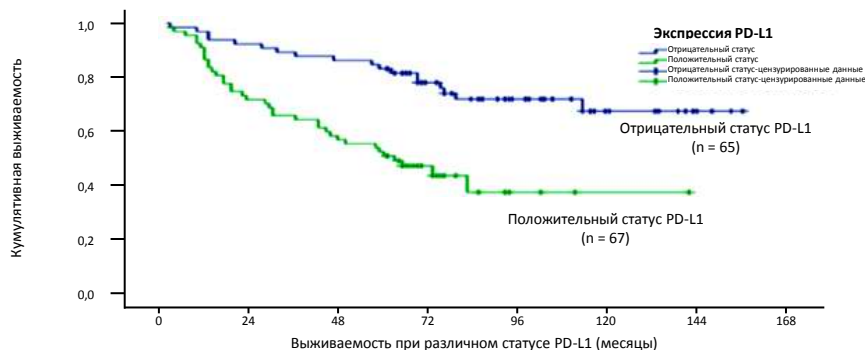
- Мутации генов системы репарации ДНК (dMMR) анализировались с использованием метода NGS в 12,019 образцах опухоли.
- Нарушение механизмов репарации dMMR было обнаружено в 24 из 32 типах опухолей, чаще на ранних стадиях (1-3 стадии)

MSI присутствует в 15-30% случаев рака желудка и главным образом обусловлена эпигенетическим сайленсингом генов в результате гиперметилирования промотора *MLH1*¹. Пациенты с раком желудка и MSI-H фенотипом имеют более благоприятный прогноз по сравнению с пациентами с микросателлитно-стабильными опухолями (MSS) опухолями². У пациентов с опухолями с высокой микросателлитной нестабильностью (MSI-H) риск смерти был на 37% ниже по сравнению с пациентами с низкой микросателлитной нестабильностью (MSI-L)/MSS. Опухоли с MSI-H характеризуются меньшей частотой регионарного метастазирования и меньшей поверхностной инвазией опухоли.

Le DT, et al. Science. 2017;357:409-413.
<https://www.semanticscholar.org/paper/Landscape-of-Microsatellite-Instability-Across-39-Bonneville-Krook/3ed96c4602362c15f44d0732c997b61754141590/figure/0>

1. Baniak N, et al. World J Surg Oncol. 2016;14(1):212; 2. Zhu I, et al. Mol Clin Oncol. 2015;3(3)

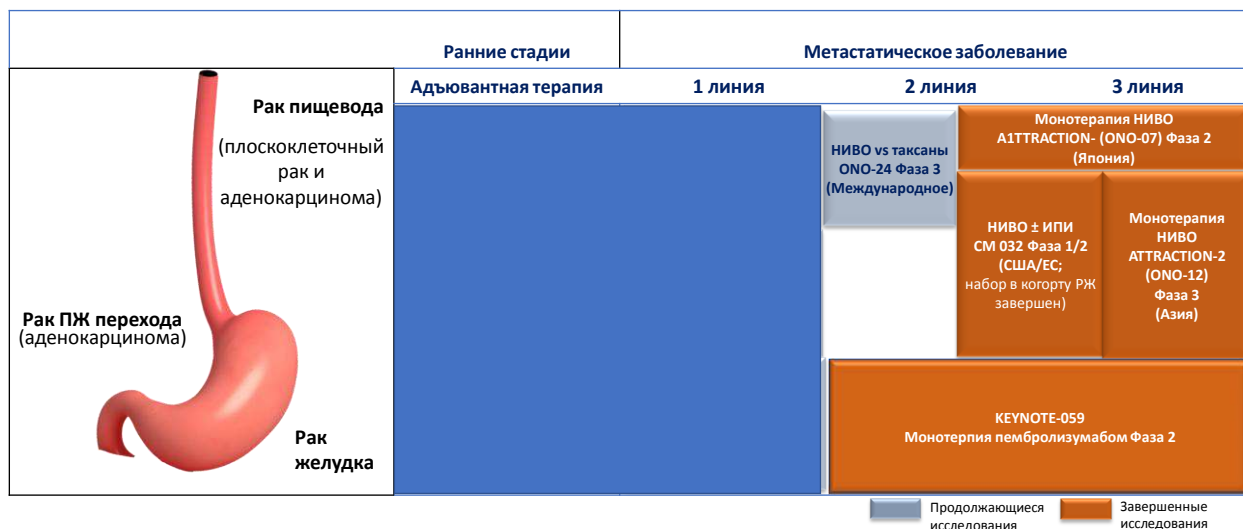
Экспрессия PD-L1 при раке желудка - отрицательный прогностический фактор общей выживаемости



Zhang L et al. Int J Clin Exp Pathol. 2015;8(9):11084-11091.

Авторские права не были получены от Zhang и соавт.

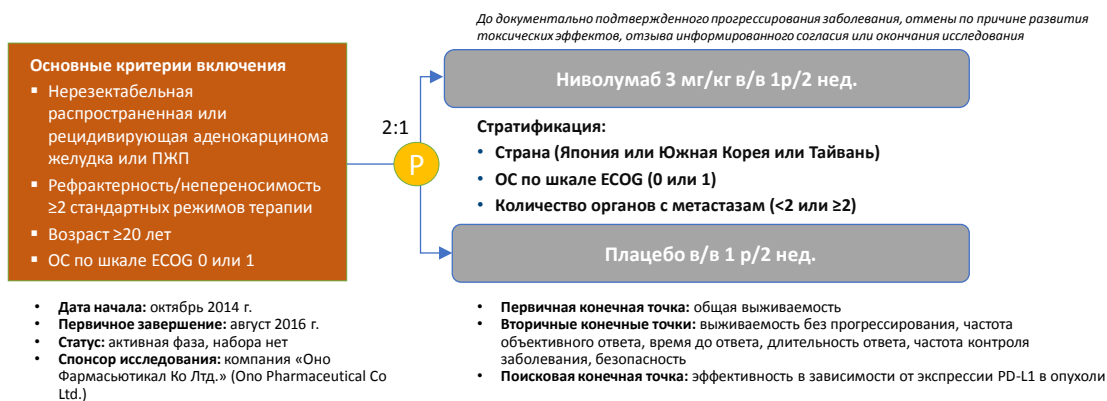
Программа клинических исследований при злокачественных опухолях верхних отделов ЖКТ



18

Нерезектабельный рак желудка: ATTRACTION-2

Рандомизированное исследование фазы 3 с целью оценки эффективности и безопасности ниволумаба у пациентов с нерезектабельным распространенным или рецидивирующим раком желудка/ПЖП при резистентности или непереносимости стандартной терапии



1. Boku N, et al. Oral presentation at ESMO 2017; 2. ClinicalTrials.gov. NCT02267343.

Азиатская популяция пациентов

ATTRACTION-2: исходные характеристики*

	Ниволумаб (n = 330)	Плацебо (n = 163)
Медиана возраста (диапазон), лет	62 (54–69)	61 (53–68)
Мужчины, n (%)	229 (69)	119 (73)
Страна, n (%)		
Япония	152 (46)	74 (45)
Южная Корея	146 (44)	74 (45)
Тайвань	32 (10)	15 (9)
ОС по шкале ECOG, n (%)		
0	95 (29)	48 (29)
1	235 (71)	115 (71)
Локализация первичного очага, n (%)		
Желудок ^a	272 (82)	135 (83)
Пищеводно-желудочный переход	30 (9)	12 (7)
Неизвестно	28 (8)	16 (10)
Органы с метастазами (≥2), n (%)	246 (75)	119 (73)
Линии предшествующей терапии, n (%)		
2	69 (21)	29 (18)
3	137 (42)	62 (38)
≥4	124 (38)	72 (44)
Пациенты, подлежащие оценке экспрессии PD-L1, n (%)	130 (39)	62 (38)
≥1% или <1%	16 (12) или 114 (88)	10 (16) или 52 (84)
≥5% или <5%	10 (8) или 120 (92)	7 (11) или 55 (89)

^aВключает пациентов с раком желудка или раком желудка и пищеводно-желудочного перехода.
Boku N, et al. Oral presentation at ASCO 2017.

*заккрытие базы данных в 2016 г.

20

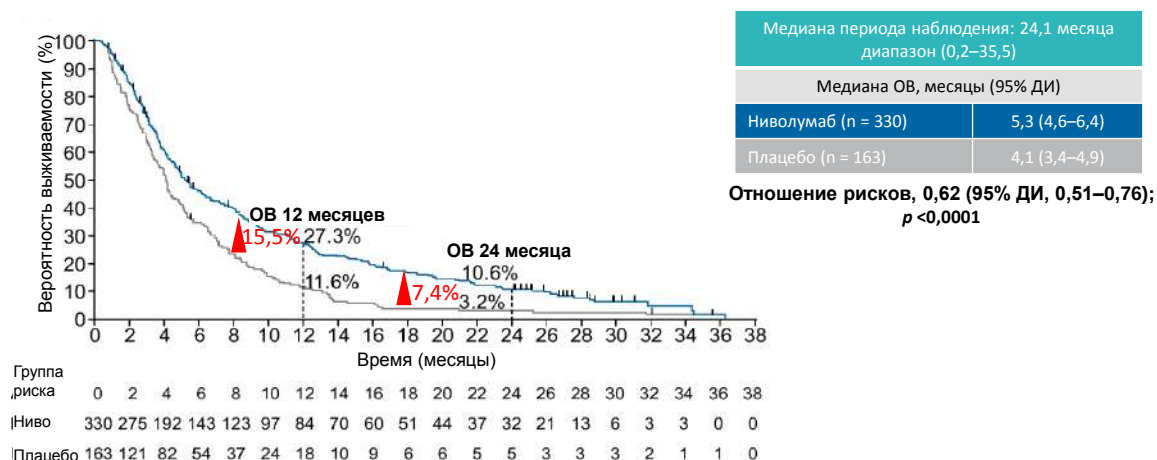
ATTRACTION-2: общая выживаемость

Общая выживаемость	Ниволумаб (n = 330)	Плацебо (n = 163)
Медиана периода наблюдения ^a (диапазон): 15,7 (12,1–27,2) месяца ¹		
Медиана ОВ (95% ДИ), месяцы	5,3 (4,6–6,4)	4,1 (3,4–4,9)
ОР (95% ДИ); Значение <i>p</i>	0,62 (0,50–0,76); <i>p</i> <0,0001	
Медиана периода наблюдения ^a (диапазон): 24,1 (0,2–35,5) месяца ²		
Медиана ОВ (95% ДИ), месяцы	5,3 (4,6–6,4)	4,1 (3,4–4,9)
ОР (95% ДИ)	0,62 (0,51–0,76); <i>p</i> <0,0001	

^aВремя с момента введения первой дозы до даты окончания сбора данных у выживших пациентов
1. Boku N, et al. Oral presentation at ESMO 2017; 2. Satoh T et al. Poster discussion presentation at ESMO 2018.

21

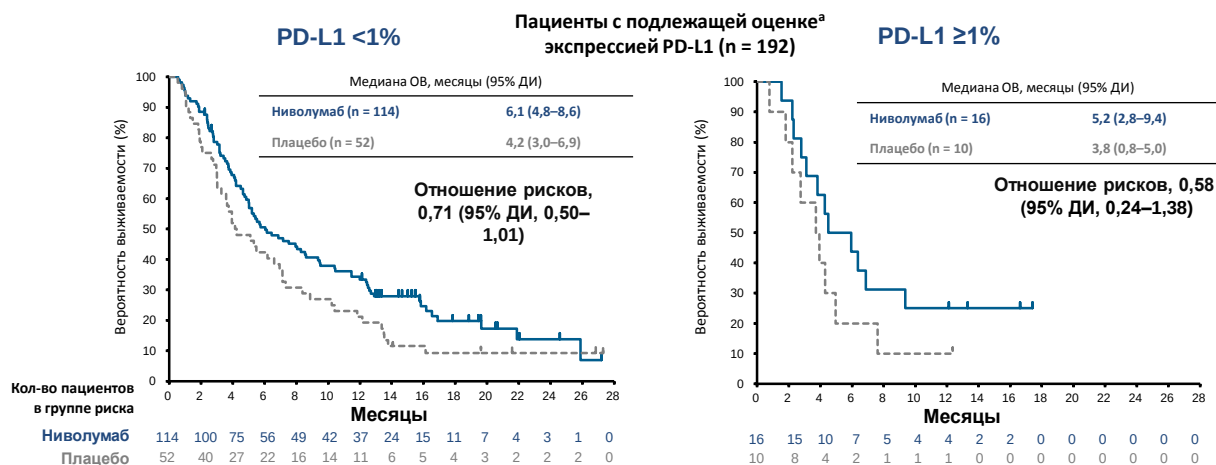
ATTRACTION-2 (период наблюдения 2 года): общая выживаемость



Satoh T, et al. Poster discussion presentation at ESMO 2018.

22

ATTRACTION-2: общая выживаемость в зависимости от экспрессии PD-L1 <1% или ≥1%*



* при периоде наблюдения >1 года

^aЭкспрессию PD-L1 определяли в образцах опухоли с использованием иммуногистохимического анализа 28-8 pharmDx (Dako).
Boku N et al. Oral presentation at ESMO 2017.

23

ATTRACTION-2: ответ по критериям RECIST и контроль заболевания*

	Период наблюдения 1 год ¹		Период наблюдения 2 года ²		Выжившие пациенты в течение 2 лет ²	
	Ниволумаб 3 мг/кг (n = 268)	Плацебо (n = 131)	Ниволумаб 3 мг/кг (n = 268)	Плацебо (n = 131)	Ниволумаб 3 мг/кг (n = 29)	Плацебо (n = 3)
ЧОО, n (%) ^a 95% ДИ	31 (12) 8–16	0 0–2,8	32 (12) Не сообщается	0 Не сообщается	19 (66) Не сообщается	0 Не сообщается
Значение <i>p</i>	<0,0001		Не сообщается		Не сообщается	
НОО**, n (%) ^a						
ПО	0	0	3 (1)	0	3 (10)	0
ЧО	31 (12)	0	29 (11)	0	16 (55)	0
СЗ	77 (29)	33 (25)	76 (28)	33 (25)	5 (17)	3 (100)
ПЗ	124 (46)	79 (60)	124 (46)	79 (60)	5 (17)	0
Не подлежит оценке	36 (13)	19 (15)	36 (13)	19 (15)	0	0
ЧКЗ, n (%) ^a 95% ДИ	108 (40) 34,4–46,4	33 (25) 18,0–33,5	108 (40) Не сообщается	33 (25) Не сообщается	24 (83) Не сообщается	3 (100) Не сообщается
Значение <i>p</i>	0,0036		Не сообщается		Не сообщается	

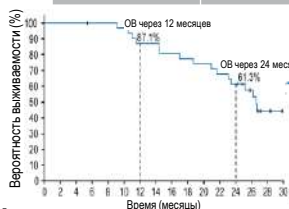
****наилучший общий ответ**

1. Boku N, et al. Oral presentation at ESMO 2017. 2. Satoh T, et al. Poster discussion presentation at ESMO 2018.

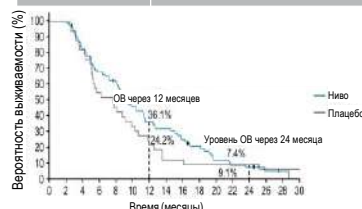
24

ATTRACTION-2: ОБ в зависимости от опухолевого ответа

ПО+ЧО	
НИВО n = 32	
Медиана ОВ, мес. (95% ДИ)	26,6 (21,65–НП)
Значение p	0,0009
ОР (95% ДИ)	0,49 (0,33–0,75)

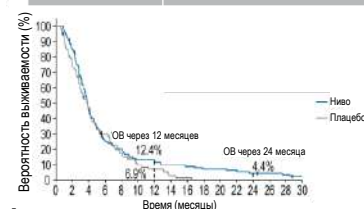
[illegible]

	НИВО n = 76	ПлатцеBO n = 33
Медиана ОВ, мес. (95% ДИ)	8,9 (7,95–11,33)	7,6 (5,13–9,86)
Значење р	0,3084	
ОР (95% ДИ)	0,80 (0,52–1,23)	



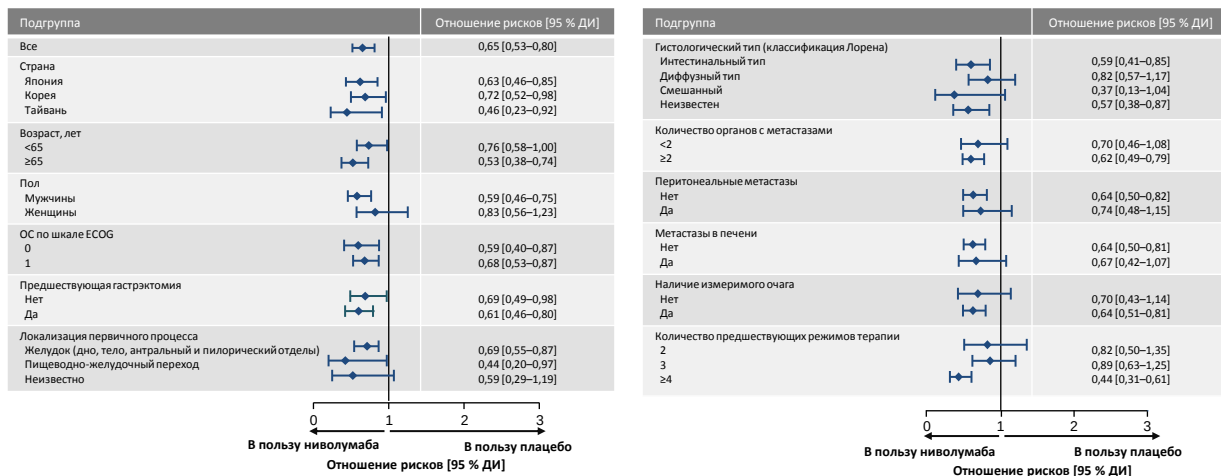
Группа риска	Время (месяцы)																			
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	
Ниво	76	75	62	50	44	33	26	23	18	14	8	6	5	2	1	0	0	0	0	
Получило	33	33	27	18	14	11	8	4	4	3	1	3	3	2	2	2	1	0	0	

ПЗ		НИВО n = 124	Платебо n = 79
	Медиана ОВ, мес. (95% ДИ)	3,8 (3,42–4,21)	3,8 (2,96–4,37)
	Значение р	0,2184	
	ОР (95% ДИ)	0.83 (0.62–1.12)	

[illegible]

^aВ данном анализе сохраняется систематическая ошибка вводного периода. Satoh t et al. Poster discussion presentation at ESMO 2018

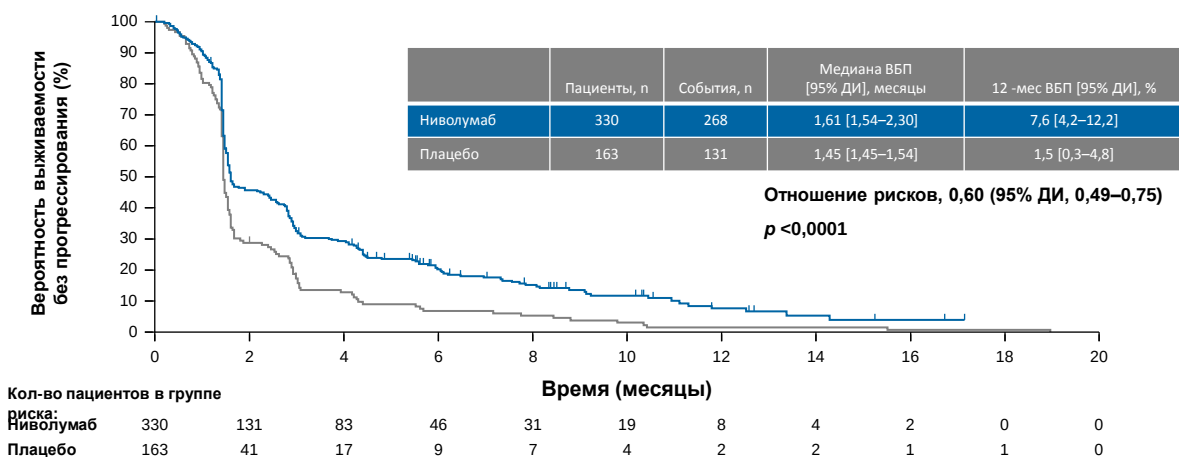
ATTRACTION-2: общая выживаемость в различных подгруппах



Kang YK, Oral presentations at ASCO-GI, 2017.

26

ATTRACTION-2: выживаемость без прогрессирования



Kang YK, Oral presentations at ASCO-GI, 2017.

27

ATTRACTION-2: обобщенные данные по нежелательным явлениям*

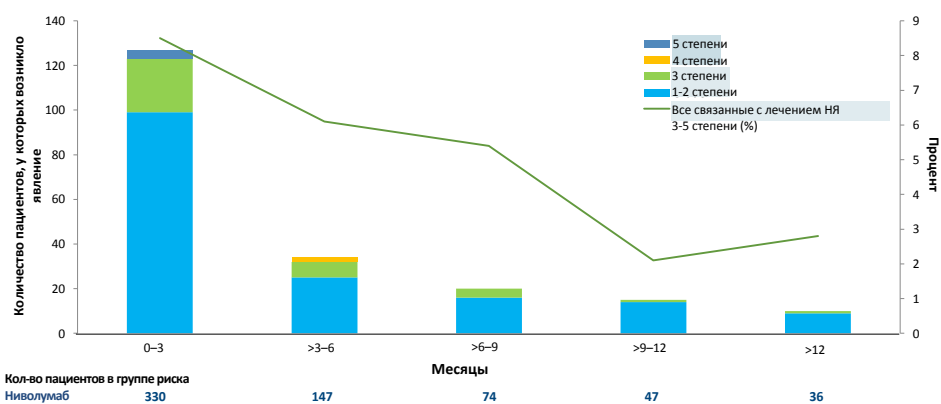
Пациенты, n (%)	Ниволумаб (n = 330)		Плацебо (n = 161)	
	Любой степени	3–4 степени	Любой степени	3–4 степени
Любые связанные с лечением НЯ	142 (43)	36 (11)	43 (27)	7 (4)
Связанные с лечением серьезные НЯ	35 (11)	23 (7)	8 (5)	4 (2)
Связанные с лечением НЯ, которые привели к прекращению терапии	9 (3)	4 (1)	4 (2)	3 (2)
Связанные с лечением НЯ, которые привели к отсрочке введения дозы	29 (9)	16 (5)	2 (1)	1 (<1)
Связанные с лечением случаи смерти	5 (2)		2 (1)	
Связанные с лечением НЯ (>2%)				
Зуд	30 (9)	0	9 (6)	0
Диарея	23 (7)	2 (<1)	3 (2)	0
Сыпь	21 (6)	0	5 (3)	0
Утомляемость	18 (5)	2 (<1)	9 (6)	2 (1)
Снижение аппетита	16 (5)	4 (1)	7 (4)	1 (<1)
Тошнота	15 (5)	0	4 (2)	0
Недомогание	13 (4)	0	6 (4)	0
Повышение уровня АСТ	11 (3)	2 (<1)	3 (2)	0
Гипотиреоз	11 (3)	0	1 (<1)	0
Лихорадка	9 (3)	1 (<1)	3 (2)	0
Повышение уровня АЛТ	8 (2)	1 (<1)	1 (<1)	0

Boku N et al. Oral presentation at ESMO 2017.

* период последующего наблюдения >1 года

28

ATTRACTION-2: динамика возникновения нежелательных явлений, связанных с терапией ниволумабом*



- Большинство НЯВЛ возникали на ранних этапах лечения и были 1 или 2 степени тяжести¹
- За 2-летний период последующего наблюдения о новых сигналах безопасности не сообщали²

* период наблюдения >1 года и 2 года

1. Boku N, et al. Oral presentation at ESMO 2017; 2. Satoh T, et al. Poster discussion presentation at ESMO 2018.

29

ATTRACTION-2: выводы*

- Ниволумаб (Опдиво®) – первый PD-1 ингибитор, который увеличил выживаемость при применении в 3-й или последующей линии терапии в крупном рандомизированном исследовании фазы 3 у пациентов с нерезектабельным или рецидивирующим РЖ/РПЖП при резистентности или непереносимости ≥ 2 предшествующих линий химиотерапии
 - Более высокая ОВ по сравнению с плацебо (27,3% vs 11,6%); снижение риска смерти на 38%
 - Лучшая частота ответа, контроля заболевания и ВБП по сравнению с плацебо
- При периоде наблюдения > 1 года было подтверждено значимое преимущество ниволумаба по ОВ vs плацебо, независимо от экспрессии PD-L1
- После 2 лет последующего наблюдения монотерапия ниволумабом по-прежнему обеспечивала лучшую выживаемость по сравнению с плацебо
 - Уровень ОВ составил 10,6% в группе ниволумаба и 3,2% в группе плацебо
 - Долгосрочная эффективность ниволумаба была наиболее очевидной у пациентов с ПО или ЧО
- Ниволумаб хорошо переносился пациентами
 - Большинство связанных с лечением отдельных НЯ возникали на ранних этапах лечения, в течение первых 3 месяцев терапии
 - За 2 года последующего наблюдения о новых сигналах в отношении безопасности не сообщали

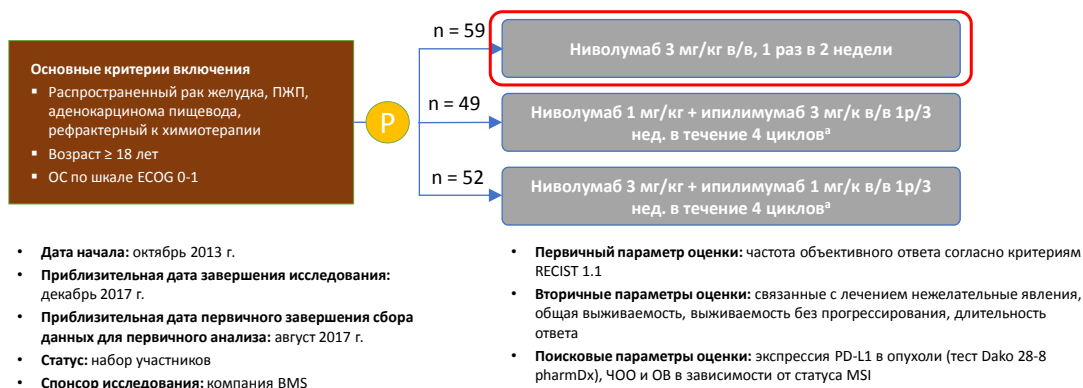
* период наблюдения >1 года и 2 года

1. Boku N, et al. Oral presentation at ESMO 2017; 2. Satoh T, et al. Poster discussion presentation at ESMO 2018.

30

Распространенный рак желудка/ПЖП: исследование CheckMate-032

Открытое рандомизированное когортное исследование фазы 1/2 с участием пациентов с раком желудка, ПЖП, легких, молочной железы, мочевого пузыря, поджелудочной железы или яичников, которые получали ниволумаб в качестве монотерапии или в комбинации с ипилимумабом



Далее будут представлены результаты группы монотерапии ниволумабом, режим комбинации ниволумаба и ипилимумаба не зарегистрирован для клинического применения в РФ

Европейская популяция пациентов

^a Комбинированная терапия ниволумабом + ипилимумабом в течение 4 циклов с последующим введением ниволумаба 3 мг/кг в/в 1р/2 нед.
1. Janjigian Y et al. Oral presentation at ASCO 2017; 2. Ott PA et al. Poster presentation at ESMO 2017; 3. ClinicalTrials.gov.NCT01928394.

CheckMate-032: демографические данные пациентов и характеристики заболевания

	НИВО 3 МГ/КГ (n = 59)	НИВО 1 МГ/КГ+ ИЛИ 3 МГ/КГ (n = 49)	НИВО 3 МГ/КГ+ ИЛИ 1 МГ/КГ (n = 52)
Возраст, медиана (диапазон), лет	60 (29–80)	53 (27–77)	58 (19–81)
≥65 лет	17 (29)	10 (20)	17 (33)
Мужчины, n (%)	45 (76)	34 (69)	45 (87)
Раса, n (%)			
Европеоидная	56 (95)	46 (94)	50 (96)
Негроидная	3 (5)	1 (2)	1 (2)
Монголоидная/иная	0	2 (4)	1 (2)
Локализация первичного очага, n (%)			
Желудок	19 (32)	22 (45)	18 (35)
ПЖП/пищевод	40 (68)	27 (55)	34 (65)
Линии предшествующей терапии, n (%)			
0	0	1 (2)	0
1	10 (17)	6 (12)	16 (31)
2	20 (34)	19 (39)	16 (31)
3	19 (32)	11 (22)	13 (25)
>3	10 (17)	12 (24)	7 (13)

1. Janjigian Y et al. Oral presentation at ASCO 2017. 2. Ott PA et al. Poster presentation at ESMO 2017.

32

CheckMate-032: демографические данные пациентов и характеристики заболевания (продолжение)

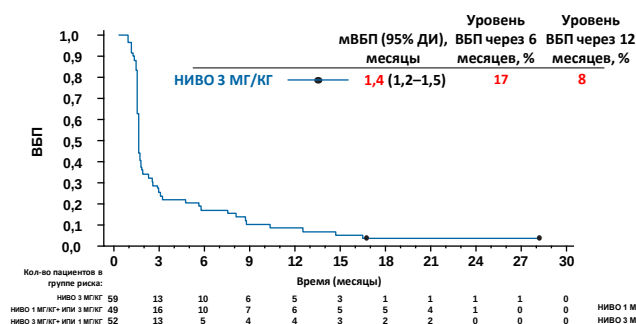
	НИВО 3 МГ/КГ (n = 59)	НИВО 1 МГ/КГ+ ИЛИ 3 МГ/КГ (n = 49)	НИВО 3 МГ/КГ+ ИЛИ 1 МГ/КГ (n = 52)
Предшествующая терапия, n (%)			
Аналоги фторпиримидинов	59 (100)	47 (96)	50 (96)
Препараты платины	57 (97)	45 (92)	49 (94)
Таксаны	38 (64)	33 (67)	32 (61)
Анти-HER2 терапия	14 (24)	12 (25)	16 (31)
Предшествующая лучевая терапия, n (%)	24 (41)	13 (26)	26 (50)
HER2-статус, n (%)			
Положительный	8 (14)	5 (10)	9 (17)
Отрицательный	30 (51)	22 (45)	25 (48)
Неизвестен	21 (36)	22 (45)	18 (35)
Экспрессия PD-L1, n (%)	(n = 42)	(n = 42)	(n = 43)
≥1%	16 (38)	10 (24)	13 (30)
<1%	26 (62)	32 (76)	30 (70)
Данные не подлежат оценке/отсутствуют	17 (29)	7 (14)	9 (17)
Статус MSI, n (%)	(n = 25)	(n = 23)	(n = 24)
MSI-H	7 (28)	2 (9)	2 (8)
Не MSI-H	18 (72)	21 (91)	22 (92)
Данные не подлежат оценке/отсутствуют	34 (58)	26 (53)	28 (54)

1. Janjigian Y et al. Oral presentation at ASCO 2017. 2. Ott PA et al. Poster presentation at ESMO 2017.

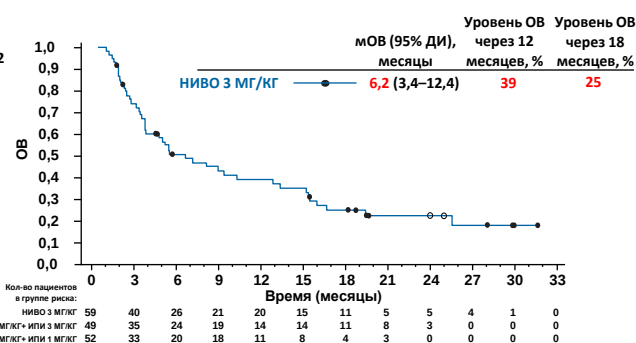
33

CheckMate-032: выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость

Выживаемость без прогрессирования



Общая выживаемость



^a По оценке исследователя. Janjigian Y et al. Oral presentation at ASCO 2017. .

CheckMate-032: объективный ответ

	НИВО 3 МГ/КГ (n = 59)
ЧОО, n (%) ^a	7 (12)
[95% ДИ]	[5, 23]
НОО, n (%) ^a	
Полный ответ	1 (2)
Частичный ответ	6 (10)
Стабилизация заболевания	12 (20)
Прогрессирование заболевания	34 (58)
Не подлежит оценке	6 (10)
ЧКЗ, n (%) ^b	19 (32)
Медиана времени до ответа (диапазон значений), месяцы	1,6 (1,2 - 4,0)
Медиана ДО [95% ДИ], месяцы	7,1 (3,0 - 13,2)

^aПо оценке исследователя; Статус MSI подлежал оценке у 46 пациентов (29%). Из них у одного пациента (с MSI) был достигнут полный ответ, а у четырех пациентов (с микросателлитной стабильностью) – частичные ответы. Анализ продолжается. ^bПациенты с НОО в виде полного ответа, частичного ответа и стабилизации заболевания.

Janjigian Y et al. Oral presentation at ASCO 2017.

CheckMate-032: ниволумаб демонстрирует эффективность при любом статусе MSI

	НИВО 3 МГ/КГ (n = 59)		
	MSI-H (n = 7)	He MSI-H (n = 18)	MSI-U (n = 34)
ЧОО, n (%) ^a	2 (29)	2 (11)	3 (9)
[95% ДИ]	[4–71]	[1–35]	[2–24]
НОО, n (%) ^a			
Полный ответ	1 (14)	0	0
Частичный ответ	1 (14)	2 (11)	3 (9)
Стабилизация заболевания	3 (43)	3 (17)	6 (18)
Прогрессирование заболевания	2 (29)	11 (61)	21 (62)
Не подлежит оценке	0	2 (11)	4 (12)
ЧКЗ, n (%) ^b	5 (71)	5 (28)	9 (26)
Медиана ВДО (диапазон значений), месяцы	1 (1–2)	2 (1–3)	3 (1–4)
Медиана ДО (95% ДИ), месяцы	10 (7–13)	НД (3–НПО)	7 (6–13)

MSI-H, microsatellite instability high; MSI-U, microsatellite instability unknown

^a По оценке исследователя.

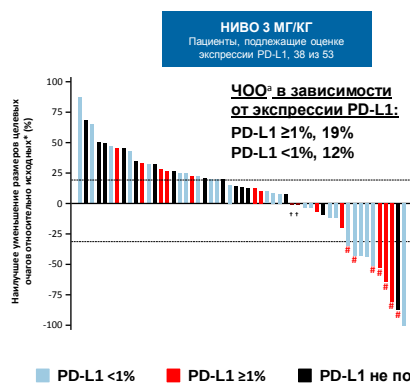
^b Пациенты с НОО в виде полного ответа, частичного ответа и стабилизации заболевания.
Ott PA et al. Poster presentation at ESMO 2017.

	НИВО 3 МГ/КГ (n = 59)		
	MSI-H (n = 7)	He MSI-H (n = 18)	MSI-U (n = 34)
Медиана ОВ, месяцы	15	6	5
[95% ДИ]	[2–НПО]	[3–12]	[3–16]
Уровень ОВ, % [95% ДИ]			
На отметке 12 месяцев	57 [17–84]	33 [14–55]	39 [22–56]
На отметке 18 месяцев	29 [4–61]	17 [4–37]	31 [15–48]

Ott PA et al. Poster presentation at ESMO 2017.

36

CheckMate-032: ниволумаб демонстрирует эффективность в отношении ОВ и ЧОО при любом уровне PD-L1 экспрессии



- Ответы наблюдались независимо от экспрессии PD-L1

Уровень ОВ (95% ДИ), %	НИВО 3 МГ/КГ
Пациенты с PD-L1 ≥ 1%	n = 16
На отметке 12 месяцев	34 [12–57]
Пациенты с PD-L1 <1%	n = 26
На отметке 12 месяцев	45 [25–62]

² По оценке исследователя

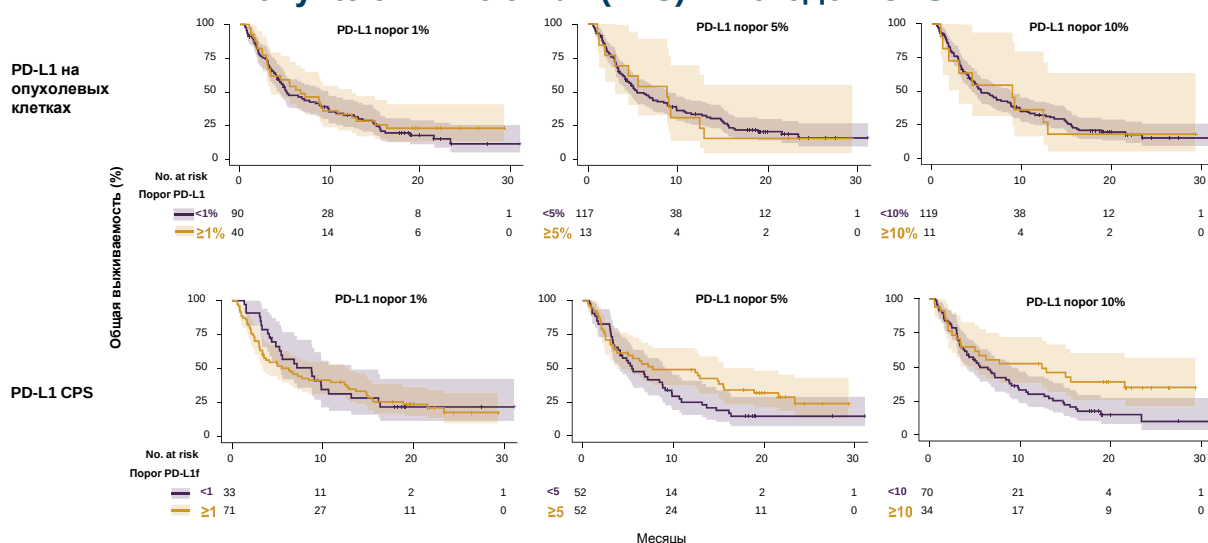
Пациенты с подтвержденным ответом (полный или частичный ответ).

* Пациенты с наилучшим уменьшением целевого очага, равным 0%, включая 3 пациентов с экспрессией PD-L1 ≥1% (НИВО 3, n=2; НИВО 3 МГ/КГ+ ИПИ 1 МГ/КГ, n=1) и 1 пациента с уровнем PD-L1 <1% (НИВО 1 МГ/КГ+ ИПИ 3 МГ/КГ).

□ изменение, ограниченное 100%

Janjigian Y et al. Oral presentation at ASCO 2017.

Общая выживаемость в зависимости от экспрессии PD-L1 на опухолевых клетках (TPS) и методом CPS

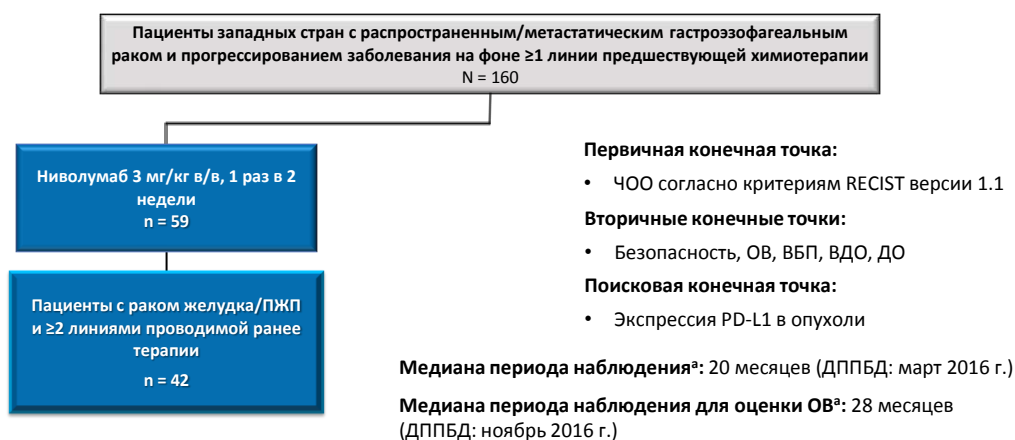


- При оценке экспрессии PD-L1 по формуле CPS выявлена более четкая зависимость общей выживаемости от уровня экспрессии в отличие от оценки экспрессии на поверхности опухолевых клеток (TPS)

38

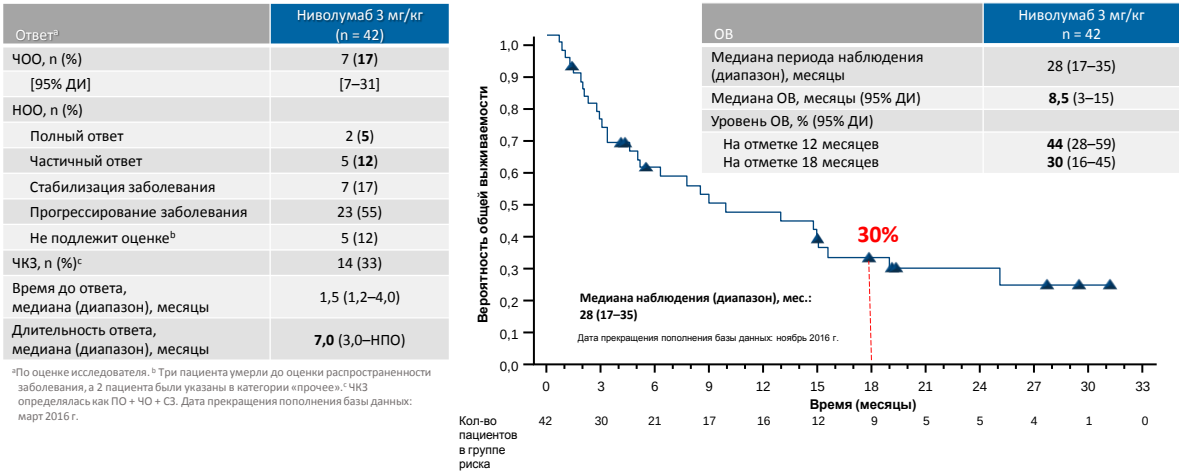
Это поисковый апостериорный анализ с небольшим размером выборки.

CheckMate-032: пациенты после ≥2 линий терапии



^aВремя с момента введения первой дозы до даты прекращения пополнения базы данных (ДППБД)
Ott P et al. Oral presentation at ESMO-GI 2017.

CheckMate-032: пациенты после ≥2 линий терапии – треть пациентов живы через 18 месяцев от начала терапии ниволумабом



Ott P et al. Oral presentation at ESMO-GI 2017.

40

CheckMate-032: ниволумаб демонстрирует благоприятный профиль безопасности

Пациенты после ≥2 линий терапии – безопасность

Пациенты, n (%)	Ниволумаб 3 мг/кг (n = 42)	
	Любой степени	3/4 степени
Любое связанное с лечением НЯ	27 (64)	6 (14)
Серьезные связанные с лечением НЯ	3 (7)	1 (2)
Связанные с лечением НЯ, которые привели к прекращению терапии	1 (2)	0
Связанные с лечением НЯ (≥10%)		
Утомляемость	14 (33)	0
Зуд	9 (21)	0
Диарея	6 (14)	1 (2)
Лихорадка	5 (12)	0
Тошнота	5 (12)	0
Снижение аппетита	5 (12)	0
Артралгия	5 (12)	0
Рвота	4 (10)	1 (2)
Сыпь	4 (10)	0

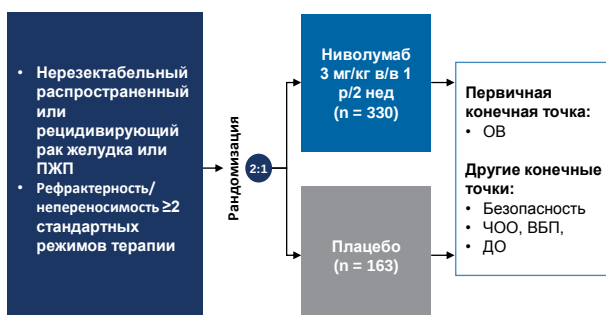
- Частота прекращения терапии вследствие связанных с лечением НЯ была низкой (2%)
- О связанных с терапией случаях смерти не сообщалось

Ott P et al. Oral presentation at ESMO-GI 2017.

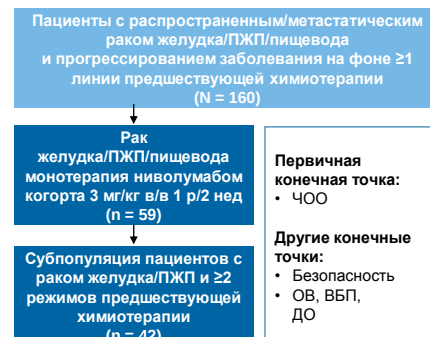
41

Дизайны исследования, проведенных у азиатской и европейской популяций

ATTRACTION-2 Исследование фазы 3^{1,2,a} (Азия)



CheckMate-032 Исследование фазы 1/2^{2,3,b} (западные страны)



^a Дата окончания сбора данных в исследовании ATTRACTION-2: август 2016 г.; ^b Дата окончания сбора данных в исследовании CheckMate-032: март 2016 г., за исключением данных для анализа ОВ (ноябрь 2016 г.).
1. Kang YK et al. *Lancet*. 2017;390:2461–2471; 2. Chau I et al. Poster presentation at ASCO GI 2018; 3. Ott P et al. *Ann Oncol*. 2017;28:mdx262.006.

Клиническая польза у пациентов из Азии и западных стран^{1,2,3,a*}

	ATTRACTION-2 ¹		CheckMate-032 Рак желудка/ПЖП ^{2,b}
	Плацебо (n = 163)	Ниволумаб (n = 330)	Ниволумаб* (n = 42)
Медиана ОВ (95% ДИ), месяцы	4,1 (3,4–4,9)	5,3 (4,6–6,4)	8,5 (3,3–15,0)
	p < 0,0001 ОР: 0,63 (0,51–0,78)		Н/П
Уровень ОВ через 12 мес. (95% ДИ), %	11 (6–17)	26 (21–32)	44 (28–59)
Медиана ВВП (95% ДИ), месяцев	1,45 (1,45–1,5)	1,6 (1,5–2,3)	1,4 (1,3–2,3)
	p < 0,0001 ОР: 0,60 (0,49–0,75)		Н/П

- ЧОО (по оценке исследователя) при применении ниволумаба составила 11% (95% ДИ, 8–16) у пациентов из Азии¹ и 17% (95% ДИ, 7–31) у пациентов из западных стран²

*Непрямое сравнение

^aУчтены пациенты, которые получали ниволумаб в 3 и более линиях терапии)

^a Представлены данные по ниволумабу из различных клинических исследований не следует сравнивать напрямую; в исследовании ATTRACTION-2 медиана наблюдения (у выживших пациентов) составила 8,9 месяца (МКД, 6,6–12,4) в группе ниволумаба и 8,6 месяца (МКД, 5,65–11,4) в группе плацебо; в исследовании CheckMate-032 медиана наблюдения (с момента введения первой дозы до даты окончания сбора данных) составила 27,9 месяца (диапазон 17,0–35,2) при оценке ОВ и 19,75 месяца (диапазон 9,5–27,7) при оценке ВВП; ^b Пациенты с ≥ 2 режимами предшествующей терапии.
1. Kang YK et al. *Lancet*. 2017;390:2461–2471; 2. Ott P et al. *Ann Oncol*. 2017;28:mdx262.006; 3. Chau I et al. Poster presentation at ASCO GI 2018.

CheckMate-032: выводы

- Ниволумаб эффективен у пациентов с резистентным к химиотерапии гастроэзофагеальным раком независимо от статуса PD-L1 и при MSI-H, также как и не-MSI-H
 - у пациентов с MSI-H опухолями показатели частоты ответа были количественно выше; устойчивые во времени ответы также наблюдали у пациентов с опухолями с не-MSI-H и без экспрессии PD-L1
- Ниволумаб способствует достижению устойчивых ответов и многообещающих показателей выживаемости у пациентов из западных стран с раком желудка/ПЖП после ≥ 2 линий предшествующей терапии
- Клиническая польза терапии ниволумабом согласуется с аналогичными данными в сопоставимой популяции азиатских пациентов исследования ATTRACTION-2
- Профиль безопасности соответствует ранее опубликованным данным
- Ниволумаб изучают в исследованиях фазы 3 у пациентов с раком пищевода или желудка как из западных стран, так и из Азии

Ott P et al. Oral presentation at ESMO-GI 2017.

44

Опдиво® (ниволумаб) зарегистрирован для лечения рака желудка или пищеводно-желудочного перехода 19.09.2019



- В качестве монотерапии распространенного или рецидивирующего рака желудка или пищеводно-желудочного перехода после 2-х и более линий системной терапии.

**ОБНИНСК,
2020**

