

ISSN 1815-1434 (Print)
ISSN 1815-1442 (Online)

CONSILIUM
MEDICUM

№4

ТОМ.
VOL.

26

2024

25
лет

Современная Онкология

Journal of Modern
Oncology

Журнал кафедры онкологии и паллиативной
медицины им. акад. А.И. Савицкого
ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования»
Минздрава России

OmniDoctor

Современная Онкология

modernonco.orscience.ru

Том 26, №4, 2024

«Современная Онкология» – рецензируемое научно-практическое периодическое печатное издание для профессионалов в области здравоохранения, предоставляющее основанную на принципах доказательной медицины методическую, аналитическую и научно-практическую информацию в сфере онкологии, гематологии и химиотерапии. Год основания журнала – 1999.

Журнал включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, распоряжением Минобрнауки России от 28 декабря 2018 г.

Журнал включен в базы данных ВИНТИ РАН, Высшей аттестационной комиссии (ВАК), CrossRef, международную справочную систему «Ulrich's Periodicals Directory», международный каталог WorldCat, электронную библиотеку «CyberLeninka», платформу «Directory of Open Access Journals» (DOAJ), ROAD, Google Scholar, Dimensions, Russian Science Citation Index на платформе Web of Science.

Журнал индексируется в следующих базах данных: РИНЦ (Российский индекс научного цитирования) на elibrary.ru, ядро РИНЦ, SCOPUS.

Главный редактор

Поддубная Ирина Владимировна, академик РАН, д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Ответственные секретари

Огнерубов Николай Алексеевич, д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Колядина Ирина Владимировна, д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, Москва, Россия

Редакционная коллегия

Стилиди Иван Сократович, академик РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи», Москва, Россия

Важенин Андрей Владимирович, академик РАН, д.м.н., профессор, Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины, Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия

Дворниченко Виктория Владимировна, д.м.н., профессор, Иркутская медицинская академия последипломного образования – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Областной онкологический диспансер, Иркутск, Россия

Жордания Кирилл Иосифович, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Российский университет медицины, Москва, Россия

Кадагидзе Заира Григорьевна, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Россия

Каприн Андрей Дмитриевич, академик РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр радиологии, Москва, Россия

Моисеенко Владимир Михайлович, чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический), Санкт-Петербург, Россия

Невзорова Диана Владимировна, к.м.н., Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

Омельяновский Виталий Владимирович, д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи», Научно-исследовательский финансовый институт, Москва, Россия

Поляков Владимир Георгиевич, академик РАН, д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Рыжкин Сергей Александрович, д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Казанский федеральный университет, Казань, Россия

Сычев Дмитрий Алексеевич, академик РАН, д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Хасанов Рустем Шамильевич, чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Казань, Россия

Хмелевский Евгений Витальевич, д.м.н., профессор, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена, Москва, Россия

Редакционный совет

Франк Георгий Авраамович, академик РАН, д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Алиев Мамед Джавадович, академик РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр радиологии, Москва, Россия

Бабичева Лали Галимовна, к.м.н., Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Благовестнов Дмитрий Алексеевич, д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Виноградова Юлия Николаевна, д.м.н., Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова, Санкт-Петербург, Россия

Волкова Мария Игоревна, д.м.н., Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Горбунова Вера Андреевна, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Россия

Имянитов Евгений Наумович, чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург, Россия

Кушлинский Николай Евгеньевич, академик РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Россия

Лядов Владимир Константинович, д.м.н., Городская клиническая больница им. С.С. Юдина, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Подвязников Сергей Олегович, д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Трофимова Оксана Петровна, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Тюляндин Сергей Алексеевич, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Россия

Хохлова Светлана Викторовна, д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Галламины Андреа, профессор, Центр по борьбе с раком Антуана Лаккасана, Ницца, Франция

Гиа Паоло, д.м.н., профессор, Университет Вита-Салюте Сан-Рафаэле, Милан, Италия

Драйлинг Мартин, профессор, Университет Мюнхена, Мюнхен, Германия

Зинзани Пьер Луиджи, д.м.н., профессор, Институт гематологии «Л. и А. Серджаньоли» Болонского университета, Болонья, Италия

Кавалли Франко, профессор, Онкологический институт Южной Швейцарии, Беллинзона, Швейцария

Энгерт Андреас, профессор, Университетский госпиталь, Кельн, Германия

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

Свидетельство о регистрации: ПИ №ФС77-63964.

Периодичность: 4 раза в год.

Учредитель: ЗАО «Медицинские издания»

Издание распространяется бесплатно и по подписке.

Общий тираж: 9000 экз.

Каталог «Пресса России» 45140.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором: modernonco.orscience.ru

В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала. Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного производственно-практического издания допускаются без размещения знака информационной продукции.

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.

Все права защищены. 2024 г.

Издатель:

ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ»

Адрес: 125252, Россия, Москва,

ул. Алабяна, д. 13, корп. 1

Сайт: omnidoctor.ru

Коммерческий отдел

E-mail: sales@omnidoctor.ru

+7 (495) 098-03-59 (доб. 313)

a.antonova@omnidoctor.ru

Работа с подписчиками:

subscribe@omnidoctor.ru

РЕДАКЦИЯ

Адрес: 125252, Россия, Москва,

ул. Алабяна, д. 13, корп. 1

Телефон: +7 (495) 098-03-59

E-mail: editor@omnidoctor.ru

Главный редактор издательства:

Борис Филимонов

Научный редактор: Маргарита Капелович

Литературный редактор-корректор:

Алена Зуева

Дизайн и верстка: Мария Васильева

Типография: ООО «Радугапринт»

117105, Москва, Варшавское ш., д. 28А



Journal of Modern Oncology

modernonco.orscience.ru

Vol. 26, No. 4, 2024

Journal of Modern Oncology is a peer reviewed scholarly Journal for healthcare professionals, based on the principles of evidence-based medicine.

This periodical publishes papers of scientists and practitioners-oncologist not only from Russia as well as from the near and far abroad. The Journal publishes articles on clinical problems in oncology.

Journal of Modern Oncology has been issued since 1999.

The Journal has been included in the list of Russian Peer-Reviewed Scientific Journals, which publish major scientific results of dissertations for PhD degree. The Journal has been included in VINITI databases, Higher Attestation Commission under the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, CrossRef, Ulrich's International Periodicals Directory, Library Catalog Worldcat, CyberLeninka Electronic Library and Directory of Open Access Journals (DOAJ), Elibrary, ROAD, Google Scholar, Dimensions, Russian Science Citation Index. The Journal is indexed in Russian Science Citation Index (on Elibrary.ru) and SCOPUS.

Editor-in-Chief

Irina V. Poddubnaya, M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Executive secretaries

Nikolai A. Ognerubov, M.D., Ph.D., Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Irina V. Kolyadina, M.D., Ph.D., Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

Editorial Board

Ivan S. Stilidi, M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Center for Healthcare Quality Assessment and Control, Moscow, Russia

Andrei V. Vazhenin, M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Chelyabinsk Regional Center of Oncology and Nuclear Medicine, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

Victoria V. Dvornichenko, M.D., Ph.D., Professor, Irkutsk Medical Academy of Postgraduate Education – branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Regional Cancer Center, Irkutsk, Russia

Kirill I. Zhordaniya, M.D., Ph.D., Professor, Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Russian University of Medicine, Moscow, Russia

Zaira G. Kadagidze, M.D., Ph.D., Professor, Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Andrey D. Kaprin, M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, National Medical Research Radiological Center, Moscow, Russia

Vladimir M. Moiseenko, M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological), Saint Petersburg, Russia

Diana V. Nevzorova, Ph.D., Professor, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Vitaly V. Omelyanovskiy, M.D., Ph.D., Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Center for Healthcare Quality Assessment and Control, Research Financial Institute, Moscow, Russia

Vladimir G. Polyakov, M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Sergei A. Ryzhkin, M.D., Ph.D., Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan Federal University, Kazan, Russia

Dmitrii A. Sychev, M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Rustem Sh. Khasanov, M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Kazan State Medical Academy – branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russia

Evgenii V. Khmelevskii, M.D., Ph.D., Professor, Herzen Moscow Scientific Research Institute of Oncology, Moscow, Russia

Editorial Council

Georgii A. Frank, M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Mamed D. Aliev, M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, National Medical Research Radiological Center, Moscow, Russia

Lali G. Babicheva, Ph.D., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Dmitrii A. Blagovestnov, M.D., Ph.D., Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Iuliia N. Vinogradova, M.D., Ph.D., Granov Russian Scientific Center for Radiology and Surgical Technologies, Saint Petersburg, Russia

Maria I. Volkova, M.D., Ph.D., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Vera A. Gorbunova, M.D., Ph.D., Professor, Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Evgenii N. Imianitov, M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg, Russia

Svetlana V. Khokhlova, M.D., Ph.D., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Nikolay E. Kushlinskii, M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Vladimir K. Lyadov, M.D., Ph.D., Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Oncological Center No. 1 of Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department", Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Sergey O. Podvyaznikov, M.D., Ph.D., Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Oxana P. Trofimova, M.D., Ph.D., Professor, Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Sergey A. Tyulyandin, M.D., Ph.D., Professor, Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Andrea Gallamini, M.D., Professor, Antoine-Lacassagne Cancer Center, Nice, France

Paolo Ghia, M.D., Ph.D., Professor, Università Vita-Salute San Raffaele, Milano, Italy

Martin Dreyling, M.D., Professor, Department of Internal Medicine, University Hospital, Ludwig Maximilian University Munich, Munich, Germany

Pier Luigi Zinzani, M.D., Ph.D., Professor, Institute of Hematology "L. e A. Seràgnoli" University of Bologna, Bologna, Italy

Franco Cavalli, M.D., Professor, Oncology Institute of Southern Switzerland, Bellinzona, Switzerland

Andreas Engert, M.D., Professor, German Hodgkin Study Group, University Hospital of Cologne, Cologne, Germany

The Journal is registered in Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media.

Registration number: ПИ №ФС77-63964.

Publication frequency: 4 times per year.

Founder: Meditsinskie izdaniya

The Journal content is free. Subscribe form is on the website.

Circulation: 9000 copies.

Catalogue "Pressa Rossi" 45140.

Authors should acquaint themselves with the author guidelines and the publishing agreement before submitting an article.

Information for authors at modernonco.orscience.ru

The articles present authors' point of view that may not coincide with the Editorial official standpoint.

The Editorial Office assumes no responsibility for promotional material content.

According to Roskomnadzor recommendations publication and distribution

of this practical edition are allowed without content rating system sign.

Reproduction of published materials in whole or in part is prohibited without the prior written consent of the copyright owner.

All rights reserved. 2024.

Publisher: CONSILIUM MEDICUM

Address: 13k1 Alabiana st., Moscow, Russia

Website: omnidoctor.ru

Sales Department

E-mail: sales@omnidoctor.ru

+7 (495) 098-03-59 (ext. 313)
a.antonova@omnidoctor.ru

Subscription:

subscribe@omnidoctor.ru

EDITORIAL OFFICE

Address: 13k1 Alabiana st., Moscow, Russia

Phone: +7 (495) 098-03-59

E-mail: editor@omnidoctor.ru

Editor-in-Chief of the Publishing House: Boris Filimonov

Science Editor: Margarita Kapelovich

Literary Editor-Proofreader: Alena Zueva

Design and Layout: Maria Vasilieva

Printing House: Radugaprint
28A Varshavskoe hw, Moscow, Russia



Обзор

Подходы к терапии рецидивов и рефрактерных форм анапластической крупноклеточной лимфомы у детей и подростков: обзор литературы

А.С. Волкова

404

Review

Approaches to therapy of relapsed and refractory forms of anaplastic large cell lymphoma in children and adolescents: A review

Anastasiya S. Volkova

Обзор

Значение мутации в гене *ESR1* при выборе терапии HR+/HER2- метастатического рака молочной железы

А.А. Пайчадзе, Е.П. Чашникова, С.А. Голубева

410

Review

The role of *ESR1* gene mutation in therapy selection for HR+/HER2- metastatic breast cancer

Anna A. Paichadze, Ekaterina P. Chashnikova, Sofya A. Golubeva

Оригинальная статья

Иммунологические предикторы терапевтической эффективности атезолизумаба в комбинации с наб-паклитакселом при метастатическом трижды негативном раке молочной железы: пилотное многоцентровое ретроспективное ассоциативное исследование

А.Ю. Калинин, Н.О. Попова, А.А. Гофман, И.С. Усольцева, В.М. Перельмутер, Л.А. Таширева

414

Original article

Immunological predictors of the therapeutic efficacy of atezolizumab in combination with nab-paclitaxel in metastatic triple-negative breast cancer: A pilot multicenter retrospective associative study

Anna Yu. Kalinchuk, Nataliya O. Popova, Alina A. Gofman, Inessa S. Usoltseva, Vladimir M. Perelmutter, Liubov A. Tashireva

Клинический случай

Клинический случай лечения рецидивирующего неоперабельного местно-распространенного рака молочной железы с применением конформной лучевой терапии

С.В. Медведев, М.Ю. Власова, Л.В. Болотина, А.Д. Каприн, Е.В. Хмелевский, А.Д. Зикиряходжаев, Ш.Г. Хакимова, Г.Г. Хакимова, Н.М. Бычкова, Н.А. Зайцева, Э.Р. Абушова, С.Д. Гусева, Е.Д. Маслов

420

Case report

A clinical case of treatment of recurrent inoperable locally advanced breast cancer using conformal radiotherapy

Sergey V. Medvedev, Maria Yu. Vlasova, Larisa V. Bolotina, Andrey D. Kaprin, Evgeny V. Khmelevskiy, Aziz D. Zikiryakhodzaev, Shakhnoz G. Khakimova, Gulnoz D. Khakimova, Natalya M. Bychkova, Natalia A. Zaitseva, Elnara R. Abushova, Svetlana D. Guseva, Egor D. Maslov

Оригинальная статья

Прогностическая значимость экспрессии рецепторов андрогенов при трижды негативном раке молочной железы

И.С. Панченко, С.В. Панченко, М.Г. Шарафутдинов, В.В. Родионов, В.В. Кометова, О.В. Бурменская

426

Original article

Prognostic significance of androgen receptor expression in triple-negative breast cancer

Ivan S. Panchenko, Sergei V. Panchenko, Marat G. Sharafutdinov, Valerii V. Rodionov, Vlada V. Kometova, Olga V. Burmenskaya

Оригинальная статья

Анализ выживаемости больных раком яичников I–IV стадии

В.Н. Журман

432

Original article

Analysis of the survival rate of patients with ovarian cancer of stages I–IV: A retrospective study

Varvara N. Zhurman

Обзор

Диагностика синдрома растущей тератомы

И.В. Нечушкина, Н.А. Сусулева, Е.И. Бойченко, В.М. Нечушкина, П.А. Керимов, А.Б. Рябов

438

Review

Diagnosis of growing teratoma syndrome

Innesa V. Nechushkina, Natalja A. Susuleva, Elena I. Boychenko, Valentina M. Nechushkina, Polad A. Kerimov, Andrey B. Ryabov

Клинический случай

Первый в России опыт применения протокола редифференцировки опухоли у пациента с BRAF+ прогрессирующим, резистентным к радиойодтерапии папиллярным раком щитовидной железы

К.Ю. Слащук, М.В. Рейнберг, С.С. Серженко, М.С. Шеремета, П.А. Никифорович

441

Case report

The first experience in Russia of applying a tumor differentiation protocol in a patient with progressive, radioiodine-refractory BRAF-positive papillary thyroid cancer

Konstantin Yu. Slashchuk, Marie V. Reinberg, Sergei S. Serzhenko, Marina S. Sheremeta, Petr A. Nikiforovich

Оригинальная статья

Первые результаты многоцентрового нерандомизированного проспективного исследования II фазы изучения эффективности и безопасности индукционной терапии пембролизумабом, цисплатином и 5-фторурацилом у пациентов с нерезектабельным плоскоклеточным раком ротоглотки, гортаноглотки и гортани

О.А. Стативко, И.А. Покатаев, С.А. Кравцов, Л.Г. Жукова, Д.Л. Строяковский, Э.Р. Сабитов, Е.С. Кузьмина, П.С. Феоктистова, Т.Г. Антонова, М.А. Лядова, М.В. Носова, Р.С. Сыдыкова, К.Н. Лисицына, Т.Б. Стрельникова, Г.Р. Ализаде, С.А. Партс, М.М. Долов, А.Х. Тедеева, В.Н. Галкин

447

Original article

First results of a multicenter, non-randomized, prospective phase II study of the efficacy and safety of induction therapy with pembrolizumab, cisplatin, and 5-fluorouracil in patients with unresectable squamous cell carcinoma of the oropharynx, hypopharynx and larynx

Olesia A. Stativko, Ilya A. Pokataev, Sergey A. Kravtsov, Liudmila G. Zhukova, Daniil L. Stroyakovskiy, Emil R. Sabitov, Evgeniya S. Kuzmina, Polina S. Feoktistova, Tatiana G. Antonova, Marina A. Lyadova, Margarita V. Nosova, Rozana S. Sydykova, Kristina N. Lisitsyna, Tatiana B. Strelnikova, Gulnara R. Alizade, Sergey A. Parts, Magomed M. Dolov, Anna Kh. Tedeeva, Vsevolod N. Galkin

Оригинальная статья

Промежуточные результаты наблюдательного исследования PERFECTION в популяции пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого

К.К. Лактионов, М.Ю. Федянин, Д.Л. Строяковский, А.С. Мочалова, А.Р. Ясиева, Н.В. Фадеева, Ю.С. Шаповалова, О.В. Миронов, А.С. Дергунов, С.В. Орлов, Л.А. Васильев, Э.А. Боброва, С.А. Орлова, А.А. Косухина, Н.И. Польшина, С.Г. Варданян, А.Ю. Федосеев, К.Ш. Тумасян, А.Е. Данилова, Т.В. Крашихина, Е.И. Цыганкова, Д.Е. Старицын, О.В. Топоркова, М.В. Босхомджиева, А.В. Султанбаев, М.В. Едаменко, В.Н. Дмитриев, А.В. Шкрадюк, К.А. Шкрет, О.Н. Просяникова, Е.В. Свечников, С.Ю. Григорчук

454

Original article

Interim results analysis of the PERFECTION observational study in patients with metastatic non-small cell lung cancer

Konstantin K. Laktionov, Mikhail Fedyanin, Daniil L. Stroyakovskiy, Anastasiia S. Mochalova, Aishat R. Iasieva, Natal'ia V. Fadeeva, Iuliia S. Shapovalova, Oleg V. Mironov, Aleksandr S. Dergunov, Sergei V. Orlov, Leonid A. Vasilev, El'vira A. Bobrova, Svetlana A. Orlova, Antonina A. Kosukhina, Natal'ia I. Polshina, Sergei G. Vardanian, Aleksei Iu. Fedoseev, Karina Sh. Tumasian, Anastasiia E. Danilova, Tatiana V. Krashikhina, Ekaterina I. Tsygankova, Dmitrii E. Staritsyn, Ol'ga V. Toporkova, Mira V. Boskhomdzheva, Alexander V. Sultanbaev, Margarita V. Edamenko, Vadim N. Dmitriev, Aleksandr V. Shkradiuk, Konstantin A. Shkret, Oxana N. Prosianikova, Evgeny V. Svechnikov, Semyon Yu. Grigorchuk

Оригинальная статья

Применение гранулоцитарных колониестимулирующих факторов у пациентов с ВИЧ-ассоциированными лимфопролиферативными заболеваниями, получающих цитотоксическую терапию: опыт исследовательского центра
Н.В. Кремнева, Г.А. Дудина, Э.У. Тагиева, А.А. Токмакова, В.Н. Немыкин

468

Original article

Use of granulocyte colony-stimulating factors in patients with HIV-associated lymphoproliferative diseases receiving cytotoxic therapy: Experience of a research center

Natalia V. Kremneva, Galina A. Dudina, Elnara U. Tagieva, Albina A. Tokmakova, Vadim N. Nemykin

Оригинальная статья

Причины назначения противоопухолевых лекарственных препаратов вне зарегистрированных показаний в реальной клинической практике. Ретроспективное исследование
Е.В. Карабина, Д.Д. Сакаева, О.Н. Липатов

473

Original article

The reasons for prescribing antitumor drugs beyond the registered indications in real clinical practice: A retrospective study

Elena V. Karabina, Dina D. Sakaeva, Oleg N. Lipatov

Обзор

Молекулярные основы формирования тиреоидного статуса и его роль в инициации и промоции рака желудка и толстой кишки
И.В. Станоевич, В.А. Иоутси, Н.Л. Лысоволенко, И.Э. Алексеев, А.Д. Кондрашкина, М.Б. Полянский, Е.В. Письменная

478

Review

The molecular basis of thyroid status formation and its role in the initiation and promotion of gastric and colorectal cancer

Irina V. Stanoevich, Vitaliy A. Ioutsy, Natalya L. Lysovolenko, Ilya E. Alekseev, Alina D. Kondrashkina, Maksim B. Polyansky, Ekaterina V. Pis'mennaia



Клинический случай

Перитонеальный лимфоматоз как единственное проявление диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы. Клинический случай
Н.А. Огнерубов, Т.С. Антипова, И.В. Поддубная

484

Case report

Peritoneal lymphomatosis as the only manifestation of diffuse B-cell large cell lymphoma: A clinical case
Nikolai A. Ognerubov, Tatiana S. Antipova, Irina V. Poddubnaya

Оригинальная статья

Опыт исследования образцов уротелиальной карциномы с помощью панели секвенирования нового поколения на 523 гена
Я.В. Гриднева, Д.Н. Хмелькова, М.И. Волкова, К.А. Благодатских, А.А. Желудкевич, А.Б. Семенова, А.А. Вещевайлов, А.В. Бабкина, С.А. Бондарев, В.Н. Галкин

489

Original article

Experience of Next-Generation Sequencing in urothelial carcinoma specimens with panel for 523 genes
Yana V. Gridneva, Darya N. Khmelkova, Maria I. Volkova, Konstantin A. Blagodatskikh, Anna A. Zheludkevich, Anna B. Semenova, Alexander A. Veshchevailov, Alexandra V. Babkina, Sergey A. Bondarev, Vsevolod N. Galkin

Оригинальная статья

Клиническая эффективность обезболивания импульсной радиочастотной абляции нервных корешков у больных с метастатическим поражением позвоночника
С.Ф. Кузнецов, Н.С. Бабкин, А.К. Валиев, Р.М. Кабардаев, К.А. Борзов

495

Original article

Pain relief clinical efficacy using pulsed radiofrequency ablation of nerve roots in patients with spine metastatic lesions. A prospective study
Stanislav F. Kuznetsov, Nikita S. Babkin, Aslan K. Valiev, Ruslan M. Kabardaeв, Kirill A. Borzov

Клинический случай

Изатуксимаб-содержащие схемы для лечения пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой. Обзор литературы и клиническое наблюдение
М.В. Соловьева, М.В. Соловьев, А.М. Ковригина, Л.П. Менделеева

505

Case report

Isatuximab-containing regimens for the treatment of patients with newly diagnosed multiple myeloma: A literature review and a clinical case
Maiia V. Soloveva, Maxim V. Solovev, Alla M. Kovrigina, Larisa P. Mendeleeva

Клинический случай

Метастазы адренокортикального рака в половой член: первый клинический случай
Н.А. Огнерубов, Т.С. Антипова

509

Case report

The first case of penile metastases of adrenocortical cancer: A clinical case
Nikolai A. Ognerubov, Tatiana S. Antipova

Подходы к терапии рецидивов и рефрактерных форм анапластической крупноклеточной лимфомы у детей и подростков: обзор литературы

А.С. Волкова✉

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Использование риск-адаптированных программ химиотерапии в лечении анапластической крупноклеточной лимфомы (АККЛ) у детей и подростков позволило достичь относительно удовлетворительных показателей общей (80–85%) и бессобытийной (70–75%) выживаемости. Тем не менее рецидивы развиваются у 20–40% больных. Единая стратегия терапии 2-й линии в случае рефрактерного течения заболевания или рецидива (р/р) не определена, поэтому анализ возможных терапевтических опций для больных с р/р АККЛ является актуальной научно-практической задачей. В обзоре отражены данные научных публикаций из медицинских информационных ресурсов PubMed и Elibrary, включая клинические случаи, оригинальные научные исследования и литературные обзоры. Представлены современные опции лечения р/р АККЛ: интенсивная блок-терапия с последующей трансплантацией аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, таргетная, иммуно- и CAR-T-терапия.

Ключевые слова: анапластическая крупноклеточная лимфома, рецидив, рефрактерное течение, ALK, CD30, брентуксимаб ведотин, PD-L1, ниволумаб, трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

Для цитирования: Волкова А.С. Подходы к терапии рецидивов и рефрактерных форм анапластической крупноклеточной лимфомы у детей и подростков: обзор литературы. Современная Онкология. 2024;26(4):404–408. DOI: 10.26442/18151434.2024.4.202906

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Approaches to therapy of relapsed and refractory forms of anaplastic large cell lymphoma in children and adolescents: A review

Anastasiya S. Volkova✉

Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Abstract

Using of risk-adapted chemotherapy programs in the treatment of pediatric and adolescent's anaplastic large cell lymphoma (ALCL) enabled to achieve relatively satisfactory overall (80–85%) and event-free (70–75%) survival rates. Nevertheless, relapses develop in 20–40% of patients. Unified strategy for 2nd-line therapy in the case of refractory disease or relapse (r/r) has not been determined, therefore, the analysis of possible therapeutic options for patients with r/r ALCL is an urgent scientific and practical task. This review reflects data from scientific publications from the medical information resources PubMed and Elibrary, including clinical cases, original scientific research and literary reviews. Modern options for the treatment of r/r ALCL are presented: intensive block therapy followed by transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells, targeted, immuno- and CAR-T therapy.

Keywords: anaplastic large cell lymphoma, relapse, refractory, ALK, CD30, brentuximab vedotin, PD-L1, nivolumab, allogeneic stem cell transplantation

For citation: Volkova AS. Approaches to therapy of relapsed and refractory forms of anaplastic large cell lymphoma in children and adolescents: A review. Journal of Modern Oncology. 2024;26(4):404–408. DOI: 10.26442/18151434.2024.4.202906

Введение

Анапластическая крупноклеточная лимфома (АККЛ) относится к группе агрессивных неходжкинских лимфом (НХЛ) Т-линейного происхождения, характеризуется экспрессией антигена CD30 и, как правило, множественным поражением органов и систем. Среди всех НХЛ в педиатрической практике АККЛ составляет до 10–15%, занимая 3-е место по частоте встречаемости. Заболевание чаще регистрируется у подростков: медиана возраста больных с АККЛ в педиатрической популяции составляет 11–12 лет [1–3].

Гистологическая картина АККЛ весьма вариабельна, в связи с чем выделяют классический (common), мелкоклеточный, лимфогистиоцитарный, ходжкиноподобный и смешанный гистологические варианты. Наиболее часто АККЛ представлена классическим вариантом (68,57%) [4]. По данным L. Lamant и соавт. (2011 г.), мелкоклеточный и лимфогистиоцитарный гистологические варианты ассоциированы с неблагоприятным прогнозом – риск неудачи терапии выше в 2,8 раза по сравнению с лечением больных с классической АККЛ [5, 6]. Столь вариабельная гистологическая картина АККЛ требует

Информация об авторе / Information about the author

✉ **Волкова Анастасия Сергеевна** – детский онколог отделения детской онкологии и гематологии (химиотерапии гемобластозов) №1 Научно-исследовательского института детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: anastasia.sergeevna.volkova@gmail.com

✉ **Anastasiya S. Volkova** – pediatric oncologist, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: anastasia.sergeevna.volkova@gmail.com; ORCID: 0000-0003-1709-0498

проведения дифференциальной диагностики с лимфомой Ходжкина, диффузной В-крупноклеточной лимфомой, а также гистиоцитозом из клеток Лангерганса с учетом комплексной оценки данных анамнеза, клинической картины, морфологических и инструментальных методов обследования [7, 8]. Центральное место в диагностике АККЛ занимает иммуногистохимическое исследование [7].

В зависимости от экспрессии белка ALK (киназы анапластической лимфомы) опухолевыми клетками выделяют ALK-позитивную и ALK-негативную АККЛ. До 80–90% АККЛ у детей составляют ALK-позитивные варианты заболевания, в то время как ALK-негативная АККЛ чаще встречается у взрослых [4, 5]. Согласно данным N. Prokhor и соавт. (2018 г.), экспрессия ALK свидетельствует о большей химиочувствительности опухоли, что объясняет более высокие показатели выживаемости среди больных с ALK-позитивной АККЛ (бесобытийная выживаемость – БСВ составляет 65–75%) по сравнению с ALK-негативным вариантом (14–46%) [9].

Другими иммуногистохимическими особенностями АККЛ являются экспрессия активационного маркера CD30, относящегося к суперсемейству рецепторов фактора некроза опухоли, и эпителиального мембранного антигена (ЕМА) [5, 6, 9, 10]. Кроме того, для АККЛ с учетом ее Т-линейного происхождения характерна экспрессия Т-клеточных маркеров: наиболее часто выявляются CD2, CD4, CD5 (до 40–70%), реже – CD3 (до 25%). Опухолевые клетки обычно не экспрессируют CD8. В пользу Т-линейной природы заболевания свидетельствует обнаружение цитотоксических молекул: гранзим В, перфорин, TIA-1 и клональной перестройки генов цепей Т-клеточного рецептора [5].

У большинства пациентов с ALK-позитивной АККЛ (до 90%) выявляется транслокация с участием гена *ALK*: до 80% составляет транслокация $t(2;5)(p23;q35)$ с образованием транскрипта *NPM-ALK*. Другие гены-партнеры представлены *TPM3*, *AT1C*, *TFG*, *CLTC*, *TPM4*, и *MYN* [9].

Клинические проявления ALK-позитивной АККЛ характеризуются множественными нодальными и экстранодальными зонами поражения, что объясняет генерализованные (III, IV) стадии опухолевого процесса на момент диагностики заболевания. Одним из наиболее частых поражений при ALK-позитивной АККЛ являются лимфатические узлы – до 90%, в том числе до 36% составляет вовлечение лимфатических узлов средостения [5, 11–13]. Экстранодальная локализация ALK-позитивной АККЛ диагностируется в 60% и в основном характеризуется поражением кожи (19–21%), костей (17–19%), мягких тканей (16–17%), костного мозга (11–12%), легких (11–21%), печени (8–14%). Кишечник и центральная нервная система (ЦНС) поражаются очень редко [5, 11].

Подходы к терапии АККЛ различны: в литературе описано использование как коротких интенсивных «блоковых» программ, аналогичных протоколам лечения зрелоклеточных В-НХЛ, так и пролонгированных схем, которые применяются у больных острым лимфобластным лейкозом [14, 15]. Педиатрические риск-адаптированные подходы в терапии агрессивных лимфом с успехом применяются во взрослой онкогематологии [16]. В настоящее время риск-адаптированные программы позволили достичь удовлетворительных показателей долгосрочной выживаемости: вне зависимости от используемого подхода к терапии показатели 5-летней общей выживаемости (ОВ) составляют 80–85%, 5-летней БСВ – 70–75%. Рецидивы развиваются в 20–40% случаев. В зависимости от срока возникновения рецидива выделяют ранний рецидив (до 12 мес от начала противоопухолевого лечения) и поздний (более 12 мес от начала лечения) [14–16]. Данные о частоте рефрактерных форм АККЛ в мировой литературе не представлены. Несмотря на достаточное количество научных работ, посвященных клиническим особенностям рецидивов АККЛ, частота поражения органов и систем в рецидиве заболевания точно не установлена.

Для определения группы пациентов с высоким риском рефрактерного течения заболевания и рецидива (р/р) исследователями выделены факторы неблагоприятного

прогноза АККЛ. Так, согласно данным L. Mussolin и соавт. (2020 г.), на основании однофакторного анализа группы пациентов с АККЛ ($n=420$), проходивших лечение по протоколу ALCL99, в качестве факторов риска неблагоприятного прогноза отмечены: вовлечение средостения ($p=0,03$), периферических лимфатических узлов ($p=0,02$), а также мелкоклеточный и лимфогистиоцитарный гистологические варианты заболевания ($p<0,0001$). При проведении многофакторного анализа только для мелкоклеточного и лимфогистиоцитарного гистологических вариантов подтверждена ассоциация с риском неблагоприятного исхода ($p<0,0001$). Дополнительный статистический анализ выполнен для АККЛ с экспрессией антигена CD3. Десятилетняя выживаемость без прогрессирования у пациентов с CD3-негативным статусом составила 74%, в то время как у CD3-позитивных пациентов – 56%. Вместе с тем при проведении многофакторного анализа в этой группе больных данные о негативном прогностическом значении экспрессии CD3 не подтверждены ($p=0,67$). Еще одним критерием, прогностическое значение которого продолжает активно изучаться, является минимальная диссеминированная болезнь (МДБ). Оценка уровня МДБ проводилась методом качественной полимеразной цепной реакции с использованием образцов периферической крови или костного мозга. Негативная прогностическая значимость МДБ-позитивного статуса подтверждена как при однофакторном ($p=0,001$), так и многофакторном ($p=0,038$) анализах [17].

Следовательно, несмотря на выделение факторов прогноза при АККЛ, определение ключевых этапов лимфомагенеза и потенциальных таргетных мишеней для терапевтического воздействия, единая стратегия терапии 2-й линии в случае р/р АККЛ не определена, поэтому анализ возможных терапевтических опций для больных с р/р АККЛ является актуальной научно-практической задачей.

Цель обзора – систематизация современных данных о подходах к терапии р/р АККЛ.

Терапевтические возможности при р/р АККЛ

В настоящее время единые подходы к терапии р/р АККЛ не определены, однако, как правило, в основе лечебной тактики лежит использование высокодозной полихимиотерапии (ПХТ) с последующей трансплантацией аутологичных или аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (ГСК). Описаны и варианты монотерапии винбластином, таргетной терапии с использованием ингибиторов ALK, иммунных контрольных точек (PD-L1), конъюгата антитела к CD30 и моноклонального ауристатина Е (брентуксимаб ведотин); табл. 1 [18]. Важно отметить, что даже в случае рефрактерного течения и/или рецидива заболевания АККЛ остается курабельным заболеванием с возможностью достижения долгосрочной ремиссии. Так, исследовательская группа Berlin–Frankfurt–Munster (BFM) сообщает о показателях 5-летней ОВ у пациентов с первым рецидивом в 57%, при этом 5-летняя ОВ у пациентов с прогрессированием заболевания составила 25%. Сроки возникновения рецидива также влияли на показатели выживаемости больных и оказались выше в группе пациентов с поздним рецидивом – 66% [19].

Французская исследовательская группа представила опыт использования винбластина в дозе 6 мг/м^2 у пациентов с рефрактерным течением АККЛ, а также с первым и/или последующим рецидивом ($n=36$). Медиана возраста больных составила 6 лет. У 24 (67%) из 36 пациентов отмечалась экспрессия как минимум одного Т-клеточного антигена. Время до развития рефрактерности или рецидива заболевания составило от 1,5 до 60 мес, у 22 (60%) пациентов – менее 12 мес от даты постановки диагноза. Варианты введения винбластина: еженедельно – у 60% пациентов или 1 раз в 2 нед – у 40% пациентов, с последующим снижением кратности введения до 1 раза в месяц. У 15 (42%) пациентов терапия винбластином проводилась на фоне приема глюкокортикостероидов. Длительность лечения составила в среднем 14 мес (от 7 до 39 мес), полный ответ достигнут у 30 (83%) пациентов. В 6 случаях после достижения полного ответа проведена трансплантация

Таблица 1. Современные терапевтические опции при р/р АККЛ
Table 1. Current therapeutic options for refractory or relapsed anaplastic large cell lymphoma

Исследователь, год	Число пациентов	Противоопухолевая терапия	Результаты
L. Brugières и соавт., 2009 [20]	36	Винбластин 6 мг/м ²	5-летняя ОБ – 65%, 5-летняя БСВ – 30%
F. Locatelli и соавт., 2018 [21]	17	Брентуксимаб ведотин 1,8 мг/кг	Общая частота ответа – 53%
Н.В. Мякова и соавт., 2016 [22]	7	Брентуксимаб ведотин 1,8 мг/кг	Общая частота ответа – 85,7%
Y. Mossé и соавт., 2017 [23]	26	Кризотиниб 165 или 280 мг/м ²	Общая частота ответа – 83 и 80%
F. Knögg и соавт., 2023 [24]	13	Винбластин + кризотиниб	2-летняя ОБ – 85%, 2-летняя БСВ – 77%
J. Yang и соавт., 2020 [25]	10	Алектиниб 600 или 300 мг/сут	1-летняя ОБ – 70%, 1-летняя БСВ – 70%
H. Richly и соавт., 2015 [26]	3	Церитиниб 750 мг/сут	2 пациента – полный ответ; 1 пациент – частичный
F. Knögg и соавт., 2020 [27]	105	Винбластин 6 мг/м ²	5-летняя БСВ – 81%, 5-летняя ОБ – 90%
		ПХТ + аутоТГСК	5-летняя БСВ – 41%, 5-летняя ОБ – 82%
		ПХТ + аллоТГСК	5-летняя БСВ – 81%, 5-летняя ОБ – 82%

аутологичных – аутоТГСК (n=4) или аллогенных ГСК – аллоТГСК (n=2). С медианой наблюдения 9 лет от момента начала терапии винбластином живы 24 (67%) пациента. Пятилетняя ОБ составила 65%, 5-летняя БСВ – 30% [20].

С учетом экспрессии антигена CD30 клетками АККЛ в терапии р/р АККЛ возможно использование конъюгата анти-CD30 моноклонального антитела и монометила ауристатина Е – брентуксимаба ведотина. Применение этого препарата в 1-й линии терапии уже описано E. Lowe и соавт. (2021 г.) в рамках исследования ANHL12P1. Двухлетняя ОБ составила 79,1%. У 20% пациентов отмечалось развитие рецидива – преимущественно раннего, возникшего в срок до 10 мес от момента постановки диагноза. С учетом показателей выживаемости, сопоставимых с общемировыми результатами, широкого применения данная схема терапии не получила [28].

F. Locatelli и соавт. (2018 г.) описали использование брентуксимаба ведотина в группе из 17 пациентов с р/р АККЛ. Доза препарата составила 1,8 мг/кг с возможностью редукции до 0,9 мг/кг в случае развития токсичности. Режим введения предполагал 16 введений препарата с интервалом в 21 день. Общая частота ответа оказалась 53%, при этом полный ответ отмечался у 41% больных, что позволило 9 пациентам провести ауто/аллоТГСК [21].

Н.В. Мякова и соавт. (2016 г.) сообщили об успешном применении брентуксимаба ведотина у больных с р/р АККЛ (n=7). В анализируемой малочисленной группе пациентов общая частота ответа составила 85,7%. При медиане наблюдения 8 мес живы 6 из 7 больных. В двух случаях развился второй рецидив заболевания, в лечении которого использовался ингибитор ALK [22]. Клиническая эффективность ингибитора ALK I поколения – кризотиниба – у пациентов педиатрического профиля (n=26) с р/р АККЛ оценивалась исследовательской группой во главе с Y. Mossé и соавт. (2017 г.). Прием препарата проводился в двух дозировках – 165 и 280 мг/м². Полный ответ достигнут в 80% для каждой из групп, в дальнейшем 12 из 26 пациентов проведена ТГСК [23].

Актуальным вопросом остается определение продолжительности приема кризотиниба после достижения полного ответа.

C. Gambacorti-Passerini и соавт. (2016 г.) описали развитие рецидива заболевания у двух пациентов с ALK-позитивной АККЛ, принимавших кризотиниб в качестве 2-й линии терапии и достигших полного ответа, в том числе с МДБ-негативным статусом (длительность приема кризотиниба составила от 2 до 4 лет). После отмены приема препарата в течение 20 дней у обоих пациентов отмечалось появление жалоб на лихорадку, увеличение лимфатических узлов. Рецидив заболевания подтвержден при помощи количественной полимеразной цепной реакции с определением транскрипта *NPM-ALK* в образцах периферической крови. Возобновление приема кризотиниба позволило достичь повторной ремиссии у обоих больных [29].

F. Knögg и соавт. (2023 г.) исследовали эффективность использования комбинации винбластина и кризотиниба у детей с ранними р/р АККЛ (n=13). Показатель 2-летней ОБ составил 85%, 2-летней БСВ – 77%. Несмотря на известную хорошую переносимость этих препаратов в монорежиме, при токсичанном применении винбластина и кризотиниба отмечалось развитие нейтропении 3–4-й степени у 92% пациентов, гастроинтестинальной токсичности – в 36% случаев, что потребовало редукции дозы. В ходе исследования показатели выживаемости больных являлись удовлетворительными, но токсичность терапии ограничила применение комбинации винбластина и кризотиниба в качестве терапии 2-й линии при р/р АККЛ [24].

Важно отметить, что винбластин и кризотиниб обладают низкой способностью проникать через гематоэнцефалический барьер, а для брентуксимаба ведотина таковая не описана. S. Ruf и соавт. (2018 г.) представили серию клинических наблюдений рецидива/прогрессирования АККЛ с вовлечением ЦНС у пациентов (n=5), которым проводилась 2-я линия терапии с использованием винбластина/брентуксимаба ведотина/кризотиниба. Следует отметить, что инициально ни в одном случае не выявлено поражения ЦНС, а схемы противорецидивной терапии не предполагали проведения спинномозговых пункций с интратекальным введением химиопрепаратов, что, предположительно, стало причиной развития рецидива/прогрессирования заболевания в описанных клинических наблюдениях [30].

Использование ингибитора ALK II поколения – алектиниба – может помочь в клинических ситуациях развившейся резистентности к кризотинибу, в том числе при АККЛ с мутацией в гене *L1196M*. Отличительной особенностью алектиниба является способность проникать через гематоэнцефалический барьер, что может снизить риск развития рецидива/прогрессирования заболевания с вовлечением ЦНС [25]. Описан опыт использования алектиниба в монорежиме в группе больных с р/р АККЛ (n=10), среди которых 4 пациента находились в возрастной группе от 6 до 18 лет. Всем пациентам проводилась терапия алектинибом в дозе 600 мг/сут, для пациентов с массой тела менее 35 кг – 300 мг/сут. Длительность 1 цикла приема препарата составила 21 день. В настоящее время все пациенты детского и подросткового возраста живы, 2 пациента продолжают прием алектиниба (суммарная длительность приема более 500 дней), 2 прекратили прием в связи с проведенной аллоТГСК [31].

Еще одним потенциально эффективным препаратом при лечении р/р АККЛ может оказаться другой ингибитор ALK II поколения – церитиниб. При анализе литературы не найдено публикаций, посвященных его применению у детей. H. Richly и соавт. (2015 г.) представили небольшой опыт использования этого препарата в рамках 2-й линии терапии у 3 взрослых больных с р/р АККЛ. В двух случаях достигнут полный ответ, в одном – частичный. Длительность приема церитиниба составила от 20 до 26 мес [26]. Эффективность церитиниба подтверждена в работе А.Н. Галимова и соавт. (2023 г.): у взрослого пациента с тремя рецидивами АККЛ прием церитиниба и проведение последующей аллоТГСК позволили достичь стойкой ремиссии [32].

С учетом экспрессии опухолевыми клетками лиганда рецептора программируемой клеточной смерти (PD-L1) потенциально эффективным при АККЛ может стать использование моноклональных антител к PD-L1 – ниволумаба и пембролизумаба. Данные о применении этой группы препаратов у детей,

больных р/р АККЛ, представлены единичными клиническими случаями. Так, описано эффективное использование ниволумаба в терапии 2-й линии у больного с рецидивом АККЛ. Доза ниволумаба составляла 3 мг/кг каждые 2 нед (в последующем кратность введения редуцирована до 1 раза в месяц). Общая длительность терапии – 18 мес [33, 34].

Немецкая исследовательская группа приводит результаты лечения р/р АККЛ по протоколу ALCL-Relapse. Авторами выделены факторы неблагоприятного прогноза у пациентов с р/р АККЛ: развитие события в течение первого года от начала лечения или в процессе лечения, экспрессия CD3-опухолевыми клетками. В зависимости от соответствия указанным факторам, а также принимая во внимание наличие/отсутствие приема винбластина в предшествовавшем лечении, больные распределены на 4 группы риска: очень высокого, высокого, промежуточного и низкого риска. Подходы к противорецидивной терапии в зависимости от группы риска значительно различались: так, например, для группы низкого риска лечение предполагало еженедельные введения винбластина в монорежиме в течение 2 лет, а для группы очень высокого риска – проведение высокодозной ПХТ с последующей аллотГСК. В рамках данного исследования определены показания к аллотГСК: прогрессирование АККЛ на фоне лечения и экспрессия CD3 при рецидиве АККЛ. АутоТГСК проводилась пациентам с CD3-негативным ранним рецидивом АККЛ, а также больным с поздним рецидивом и приемом винбластина в анамнезе. Показатели 5-летней БСВ и ОВ в группе очень высокого риска составили 41 и 59%; в группе высокого риска – 62 и 73%; в группе промежуточного риска – 44 и 78%; в группе низкого риска – 81 и 90% соответственно.

В исследовании ALCL-Relapse 36 пациентам (преимущественно больным групп очень высокого и высокого риска) с первым рецидивом АККЛ выполнена аллотГСК, показатели 5-летней БСВ и ОВ в этой группе составили 81 и 83%. Повторные рецидивы отмечены у 5 (14%) пациентов в течение 100 дней от проведения трансплантации, у 1 (3%) больного развился поздний рецидив через 18 мес после трансплантации.

АутоТГСК в рамках протокола ALCL-Relapse проведена 22 пациентам, но у 11 (50%) больных развился повторный рецидив заболевания, 2 пациента погибли от осложнений противоопухолевого лечения. Показатели 5-летней БСВ и ОВ составили 41 и 82% соответственно.

У 81% пациентов группы низкого риска, получавших монотерапию винбластином, достигнута долгосрочная ремиссия. Исследователи отмечают, что для всей когорты пациентов с р/р АККЛ 5-летняя ОВ составляет 75%, что подтверждает возможность успешного лечения АККЛ даже при втором и последующем рецидивах заболевания [26].

Высокую эффективность аллотГСК подтверждают и данные группы BFM: среди 20 пациентов с р/р АККЛ, которым проведена аллотГСК, 3-летняя БСВ составила 75%. Два пациента погибли в результате повторного рецидива заболевания, трое – от осложнений посттрансплантационного периода, что может объясняться значительной предлеченностью больных (лишь 9 пациентам трансплантация проводилась после первого рецидива, остальным 11 – после второго и последующих) [35].

Результаты лечения каждого последующего рецидива АККЛ хуже, чем предыдущего, но тем не менее даже в подобных клинически крайне неблагоприятных случаях вероятность долгосрочной ремиссии существует. Так, в литературе представлены данные о достижении 3-летней ремиссии у пациентки с рецидивом АККЛ после трех линий терапии, в том числе с применением аутоТГСК. Схема лечения повторного рецидива включала 2 блока химиотерапии (гемцитабин, преднизолон, винорелбин, дакарбазин, брентуксимаб ведотин и кризотиниб), но полученный противоопухолевый эффект оказался частичным. В рамках консолидации ремиссии проведена аллотГСК от гаплотидентичного донора, что позволило достичь полного эффекта, который сохраняется на протяжении более 3 лет [36].

Потенциально эффективным методом в лечении р/р АККЛ может стать терапия Т-клетками с химерным антигенным

рецептором (CAR-T-терапия), способным распознавать специфический опухолевый антиген. В литературе представлено успешное использование такой технологии у больных р/р диффузной В-крупноклеточной лимфомой, Т-лимфобластной лимфомой, лимфомой Ходжкина, однако работы по CAR-T-терапии АККЛ ограничены описанием единичных клинических случаев [37–39].

С учетом того, что наиболее предпочтительной мишенью для CAR-T является антиген, экспрессируемый на поверхности злокачественных клеток и минимально выявляемый в нормальных тканях, одной из возможных мишеней при АККЛ может стать CD30. С. Ramos и соавт. (2017 г.) описали использование анти-CD30 CAR-T-терапии у пациентов с р/р АККЛ и лимфомой Ходжкина. В исследование включены 2 пациента с рецидивами первичной кожной АККЛ и с системной ALK-позитивной АККЛ. У первого больного ответа на терапию не отмечалось, в то время как у 2-го пациента после 4 введений CAR-T-клеток наблюдался полный ответ, сохранявшийся в течение 9 мес [40]. W. Mu и соавт. (2023 г.) представили результаты CAR-T-терапии с использованием другого таргетного антигена – CD5 у больного 17 лет с повторным рецидивом АККЛ. Инициальная терапия проводилась по схеме CHOPe, а лечение рецидива – по протоколу группы BFM с достижением полного ответа. В связи с развитием позднего рецидива пациенту проведен 1 курс противорецидивной терапии с частичным противоопухолевым эффектом. Следующим этапом стал курс лимфоплетирующей ПХТ с последующей инфузией аутологичных анти-CD5 CAR-T-клеток. По данным комбинированной позитронно-эмиссионной и рентгеновской компьютерной томографии с 18F-фтордезоксиглюкозой получена полная ремиссия, которая продолжается более 2 лет [41].

Заключение

Несмотря на относительно удовлетворительные результаты терапии впервые диагностированной АККЛ, подходы в лечении р/р АККЛ нуждаются в оптимизации. В зависимости от клинических (сроки развития рецидива), морфо-иммунологических (гистологический вариант АККЛ, экспрессия CD3) и молекулярно-биологических (персистенция МДБ) характеристик в мировой литературе описаны различные по интенсивности программы терапии р/р АККЛ: от монотерапии винбластином до высокодозной химиотерапии с последующей аллотГСК. При рефрактерных формах и ранних рецидивах АККЛ аллотГСК является обязательным методом комплексного лечения, что подтверждается данными таких исследовательских групп, как BFM и EICNHL [33, 34].

Методы получения повторных ремиссий при рецидивах АККЛ продолжают активно разрабатываться и дополняться достижениями фундаментальной онкологии, что позволяет включать в протоколы лечения р/р АККЛ таргетные и иммунные препараты. Активное внедрение в клиническую практику новых противоопухолевых лекарственных опций свидетельствует о высокой чувствительности АККЛ к лечению даже при рецидиве и рефрактерном течении заболевания. Все это способствует получению противоопухолевого эффекта и эффективной его консолидации ТГСК.

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The author declares that she has no competing interests.

Вклад авторов. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Authors' contribution. The author declares the compliance of her authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Lowe EJ, Gross TG. Anaplastic large cell lymphoma in children and adolescents. *Pediatr Hematol Oncol*. 2013;30:509-19.
- Stein H, Foss HD, Dürkop H, et al. CD30(+) anaplastic large cell lymphoma: a review of its histopathologic, genetic, and clinical features. *Blood*. 2000;96:3681-95.
- Валиев Т.Т. Современная стратегия диагностики и лечения неходжкинских лимфом у детей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2014 [Valiev TT. Sovremennaya strategiya diagnostiki i lecheniya nekhodzhkinskikh limfom u detei: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Moscow, 2014 (in Russian)].
- Валиев Т.Т., Морозова О.В., Ковригина А.М., и др. Диагностика и лечение анапластических крупноклеточных лимфом у детей. *Гематология и трансфузиология*. 2012;57(1):3-9 [Valiev TT, Morozova OV, Kovrigina AM, et al. Diagnosis and treatment of anaplastic large-cell lymphomas in children. *Gematologiya i Transfuziologiya*. 2012;57(1):3-9 (in Russian)].
- Montes-Mojarro IA, Steinhilber J, Bonzheim I, et al. The Pathological Spectrum of Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma (ALCL). *Cancers (Basel)*. 2018;10(4):107. DOI:10.3390/cancers10040107
- Lamant L, McCarthy K, d'Amore E, et al. Prognostic impact of morphologic and phenotypic features of childhood ALK-positive anaplastic large-cell lymphoma: results of the ALCL99 study. *J Clin Oncol*. 2011;29(35):4669-76. DOI:10.1200/JCO.2011.36.5411
- Валиев Т.Т., Ковригина А.М. Неходжкинские лимфомы у детей и подростков. Руководство для врачей. М. 2024 [Valiev TT, Kovrigina AM. Nkhodzhkinskie limfomy u detei i podrostkov. Rukovodstvo dlia vrachei. Moscow. 2024 (in Russian)].
- Валиев Т.Т., Махонина Л.А., Ковригина А.М., и др. Случай врожденного лапгемангосклеточного гистиоцитоза у ребенка раннего возраста. *Онкогематология*. 2011;6(2):19-23 [Valiev TT, Makhonina LA, Kovrigina AM, et al. Case of congenital Langerhans cells histiocytosis in an infant. *Oncogematology*. 2011;6(2):19-23 (in Russian)].
- Prokoph N, Larose H, Lim MS, et al. Treatment Options for Paediatric Anaplastic Large Cell Lymphoma (ALCL): Current Standard and beyond. *Cancers (Basel)*. 2018;10(4):99. DOI:10.3390/cancers10040099
- Tsuyama N, Sakamoto K, Sakata S, et al. Anaplastic large cell lymphoma: pathology, genetics, and clinical aspects. *J Clin Exp Hematop*. 2017;57(3):120-42. DOI:10.3960/jslrt.17023
- Falini B, Pileri S, Zinzani PL, et al. ALK+ Lymphoma: Clinico-Pathological Findings and Outcome. *Blood*. 1999;93:2697-706.
- Trivedi M, Thankamony P, Nair M, et al. Clinical profile and outcome of children with anaplastic large cell lymphoma treated with short-course chemotherapy – ten years' experience from a tertiary care center in a LMIC. *Pediatr Hematol Oncol*. 2023;40(5):485-96. DOI:10.1080/08880018.2023.2212710
- Han JY, Suh JK, Lee SW, et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of children with anaplastic large cell lymphoma: a single center experience. *Blood Res*. 2014;49(4):246-52. DOI:10.5045/br.2014.49.4.246
- Laver JH, Kravaka JM, Hutchison RE, et al. Advanced-stage large-cell lymphoma in children and adolescents: results of a randomized trial incorporating intermediate-dose methotrexate and high-dose cytarabine in the maintenance phase of the APO regimen: a Pediatric Oncology Group phase III trial. *J Clin Oncol*. 2005;23(3):541-7. DOI:10.1200/JCO.2005.11.075
- Seidemann K, Tiemann M, Schrappe M, et al. Short-pulse B-non-Hodgkin lymphoma-type chemotherapy is efficacious treatment for pediatric anaplastic large cell lymphoma: a report of the Berlin-Frankfurt-Münster Group Trial NHL-BFM 90. *Blood*. 2001;97(12):3699-706. DOI:10.1182/blood.v97.12.3699
- Барях Е.А., Кременецкая А.М., Кравченко С.К., и др. Новый короткий высокоинтенсивный протокол терапии беркиттоподобной лимфомы взрослых БПЛ-M-04: промежуточные результаты. *Гематология и трансфузиология*. 2006;51(6):3-11 [Bariakh EA, Kremenetskaya AM, Kravchenko SK, et al. Novyi korotkii vysokointensivnyi protokol terapii berkittopodobnoi limfomy vzroslykh BPL-M-04: promezhutotchnye rezultaty. *Gematologiya i Transfuziologiya*. 2006;51(6):3-11 (in Russian)].
- Mussolin L, Le Deley MC, Carraro E, et al. Prognostic Factors in Childhood Anaplastic Large Cell Lymphoma: Long Term Results of the International ALCL99 Trial. *Cancers (Basel)*. 2020;12(10):2747. DOI:10.3390/cancers12102747
- Noguchi K, Ikawa Y. Strategy for Pediatric Patients with Relapsed or Refractory Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Anaplastic Large Cell Lymphoma: A Review. *Cancers*. 2023;15:5733. DOI:10.3390/cancers15245733
- Woessmann W, Zimmermann M, Lenhard M, et al. Relapsed or refractory anaplastic large-cell lymphoma in children and adolescents after Berlin-Frankfurt-Muenster (BFM)-type first-line therapy: a BFM-group study. *J Clin Oncol*. 2011;29(22):3065-71. DOI:10.1200/JCO.2011.34.8417
- Brugières L, Pacquement H, Le Deley MC, et al. Single-drug vinblastine as salvage treatment for refractory or relapsed anaplastic large-cell lymphoma: a report from the French Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol*. 2009;27(30):5056-61. DOI:10.1200/JCO.2008.20.1764
- Locatelli F, Mauz-Koerholz C, Neville K, et al. Brentuximab vedotin for paediatric relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma and anaplastic large-cell lymphoma: a multicentre, open-label, phase 1/2 study. *Lancet Haematol*. 2018;5(10):e450-61. DOI:10.1016/S2352-3026(18)30153-4
- Мякова Н.В., Евстратов Д.А., Абрамов Д.С., и др. Применение брентуксимаба ведотина у детей и подростков с лимфомой Ходжкина и анапластической крупноклеточной лимфомой – обзор литературы и собственные наблюдения. *Онкогематология*. 2016;11(1):8-13 [Myakova NV, Evstratov DA, Abramov DS, et al. Brentuximab vedotin in children and adolescents with Hodgkin's lymphoma and anaplastic large cell lymphoma – literature review and own experience. *Oncogematology*. 2016;11(1):8-13 (in Russian)]. DOI:10.17650/1818-8346-2016-11-1-8-13
- Mossé YP, Voss SD, Lim MS, et al. Targeting ALK With Crizotinib in Pediatric Anaplastic Large Cell Lymphoma and Inflammatory Myofibroblastic Tumor: A Children's Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2017;35(28):3215-21. DOI:10.1200/JCO.2017.73.4830
- Knörr F, Schellekens KPJ, Schoot RA, et al. Combination therapy with crizotinib and vinblastine for relapsed or refractory pediatric ALK-positive anaplastic large cell lymphoma. *Haematologica*. 2023;108(5):1442-6. DOI:10.3324/haematol.2022.281896
- Yang J, Li J, Gu WY, et al. Central Nervous System Relapse in a Pediatric Anaplastic Large Cell Lymphoma Patient with CLTC/ALK Translocation Treated with Alectinib: A Case Report. *World J Clin Cases*. 2020;8:1685-92. DOI:10.12998/wjcc.v8.i9.1685
- Richly H, Kim TM, Schuler M, et al. Ceritinib in patients with advanced anaplastic lymphoma kinase-rearranged anaplastic large-cell lymphoma. *Blood*. 2015;126(10):1257-8. DOI:10.1182/blood-2014-12-617779
- Knörr F, Brugières L, Pilon M, et al. Stem Cell Transplantation and Vinblastine Monotherapy for Relapsed Pediatric Anaplastic Large Cell Lymphoma: Results of the International, Prospective ALCL-Relapse Trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(34):3999-4009. DOI:10.1200/JCO.20.00157
- Lowe EJ, Reilly AF, Lim MS, et al. Brentuximab vedotin in combination with chemotherapy for pediatric patients with ALK+ ALCL: results of COG trial ANHL12P1. *Blood*. 2021;137(26):3595-603. DOI:10.1182/blood.202009806
- Gambacorti-Passerini C, Mussolin L, Brugières L. Abrupt Relapse of ALK-Positive Lymphoma after Discontinuation of Crizotinib. *N Engl J Med*. 2016;374(1):95-6. DOI:10.1056/NEJMc1511045
- Ruf S, Hebart H, Hjalgrim LL, et al. CNS progression during vinblastine or targeted therapies for high-risk relapsed ALK-positive anaplastic large cell lymphoma: A case series. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(6):e27003. DOI:10.1002/pbc.27003
- Fukano R, Mori T, Sekimizu M, et al. Alectinib for relapsed or refractory anaplastic lymphoma kinase-positive anaplastic large cell lymphoma: An open-label phase II trial. *Cancer Sci*. 2020;111(12):4540-7. DOI:10.1111/cas.14671
- Галимов А.Н., Лепик Е.Е., Козлов А.В., и др. Лечение рецидивирующей и рефрактерной анапластической крупноклеточной лимфомы, экспрессирующей киназу анапластической лимфомы: опыт одного Центра. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2023;22(1):22-31 [Galimov AN, Lepik EE, Kozlov AV, et al. The treatment of relapsed/refractory anaplastic large cell lymphoma expressing the anaplastic lymphoma kinase: a single-center experience. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2023;22(1):22-31 (in Russian)]. DOI:10.24287/1726-1708-2023-22-1-22-31
- Hare L, Burke GAA, Turner SD. Resistance to Targeted Agents Used to Treat Paediatric ALK-Positive ALCL. *Cancers (Basel)*. 2021;13(23):6003. DOI:10.3390/cancers13236003
- Rigaud C, Abbou S, Minard-Colin V, et al. Efficacy of nivolumab in a patient with systemic refractory ALK+ anaplastic large cell lymphoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(4). DOI:10.1002/pbc.26902
- Woessmann W, Peters C, Lenhard M, et al. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in relapsed or refractory anaplastic large cell lymphoma of children and adolescents – a Berlin-Frankfurt-Münster group report. *Br J Haematol*. 2006;133(2):176-82. DOI:10.1111/j.1365-2141.2006.06004.x
- Kozlov AV, Valiev TT, Uldasheva SA, et al. Successful treatment of relapsed/refractory anaplastic large cell lymphoma in adolescent patient: a case report. *Cell Ther Transplant*. 2022;11(3-4):77-82.
- Yang J, Yang X, Liu Y, et al. A novel and successful patient or donor-derived CD7-targeted CAR T-cell therapy for relapsed or refractory T-cell lymphoblastic lymphoma (R/R T-LBL). *Blood*. 2021;138:652.
- Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2017;377:2531-44.
- Frigault MJ, Chen Y-B, Gallagher KME, et al. Phase 1 study of CD37-directed CAR T cells in patients with relapsed or refractory CD37+ hematologic malignancies. *Blood*. 2021;138:653.
- Ramos CA, Ballard B, Zhang H, et al. Clinical and immunological responses after CD30-specific chimeric antigen receptor-redirected lymphocytes. *J Clin Invest*. 2017;127:3462-71.
- Mu W, Zhang M, Hu G, et al. Case report: Differential diagnosis of highly amplified anti-CD5 CAR T cells and relapsed lymphoma cells in a patient with refractory ALK positive anaplastic large cell lymphoma. *Front Immunol*. 2023;14:1280007. DOI:10.3389/fimmu.2023.1280007

Статья поступила в редакцию /

The article received: 08.04.2024

Статья принята к печати /

The article accepted for publication: 07.12.2024



OMNIDOCTOR.RU

Значение мутации в гене *ESR1* при выборе терапии HR+/HER2- метастатического рака молочной железы

А.А. Пайчадзе^{✉1}, Е.П. Чашникова², С.А. Голубева¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²Индивидуальный предприниматель

Аннотация

Экспрессия рецепторов эстрогенов выявляется более чем в 70% случаев метастатического рака молочной железы (мРМЖ). Эндокринотерапия является ключевой опцией лечения пациенток с гормонозависимым (HR+) HER2-негативным (HER2-) мРМЖ, однако проблема развития гормонорезистентности весьма актуальна, особенно на поздних линиях лечения. Одна из распространенных причин резистентности – возникновение мутаций в гене *ESR1*, которые в первичной опухоли обычно отсутствуют. Появление этих мутаций ухудшает течение болезни. До недавнего времени их определение носило лишь прогностическое значение и не учитывалось при выборе лечебного режима. В связи с появлением новых данных о роли мутаций в гене *ESR1* и возможном их влиянии на выбор терапии мРМЖ представляется целесообразным рассмотреть основные критерии для выполнения анализа на мутации в рутинной практике, а также применяемые методики анализа. В обзорной статье затронуты вопросы, касающиеся оптимальных вариантов лечения при прогрессировании HR+/HER2- мРМЖ на фоне эндокринной терапии с учетом накопленных данных о мутациях в гене *ESR1*. Кроме того, рассмотрены имеющиеся данные по исследуемым пероральным селективным деструкторам эстрогеновых рецепторов (SERD), препаратам, существенно повышающим выживаемость на поздних линиях терапии гормонозависимых опухолей.

Ключевые слова: метастатический рак молочной железы, гормональная терапия, мутации в гене *ESR1*, жидкостная биопсия, циркулирующая опухолевая ДНК, селективные пероральные деструкторы рецепторов эстрогена, SERD

Для цитирования: Пайчадзе А.А., Чашникова Е.П., Голубева С.А. Значение мутации в гене *ESR1* при выборе терапии HR+/HER2- метастатического рака молочной железы. Современная Онкология. 2024;26(4):410–413. DOI: 10.26442/18151434.2024.4.202990

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

Экспрессия эстрогеновых рецепторов α (*ESR1*), которые опосредуют действие эстрогена на опухоль, определяется более чем в 70% случаев метастатического рака молочной железы (мРМЖ) [1]. Стандарт терапии гормонозависимого (HR+) и HER2-негативного (HER2-) мРМЖ подразумевает назначение эндокринной терапии с учетом ряда прогностических факторов [2]. Однако, несмотря на высокую эффективность и удобство применения эндокринной терапии, развитие резистентности к ней остается актуальной проблемой, поскольку сужает выбор лечебных опций на поздних линиях [3].

О мутациях в гене *ESR1* известно с 1997 г., но лишь в 2013 г. установлена их значимая роль в развитии резистентности мРМЖ к гормональной терапии [4]. Эти мутации редко встречаются в первичной опухоли, однако их распространенность в метастатических очагах после рецидива или прогрессирования на фоне эндокринной терапии значимо увеличивается [5–7]. Ко 2 или 3-й линии терапии эта мутация выявляется в 39,1% случаев мРМЖ в циркулирующей опухолевой ДНК (цОДНК) [8].

Что известно о мутациях в гене *ESR1*

По результатам генетических исследований при мРМЖ в гене *ESR1* преимущественно обнаруживаются мутации Y537S, D538G, E380Q, Y537N, Y537C. Подавляющее большинство случаев приходится на долю Y537S и D538G [9–11]. В половине случаев мРМЖ наблюдаются поликлональные мутации в гене *ESR1* [9–11]. Чаще всего мутации выявляют в метастазах, локализующихся в печени и костях скелета, но возможно их развитие и в метастатических очагах по плевре, в легких, яичниках,

лимфатических узлах и мягких тканях передней грудной стенки [3].

Недавние исследования показали, что мутации в гене *ESR1* с большей вероятностью развиваются у пациенток с мРМЖ после прогрессии на фоне адъювантной гормональной терапии, включающей ингибиторы ароматазы (ИА) [3]. В клинической практике частота мутаций в гене *ESR1* коррелирует с резистентностью к ИА [8, 12]. Действительно, ИА подавляют рост опухоли, препятствуя воздействию на нее эстрогена. Мутации в гене *ESR1* возникают как способ адаптации опухоли к такому воздействию, что позволяет опухоли расти независимо от гормонального влияния [13]. В исследовании прогностической роли *ESR1*-мутации при рецидивирующем и de novo мРМЖ показано, что у пациенток, получающих ИА, время до прогрессирования при наличии мутации оказалось существенно короче, чем при ее отсутствии (3 и 15 мес соответственно; отношение рисков – ОР 3,1; $p=0,017$) [14].

В последние годы появились многообещающие данные по препаратам с другим механизмом воздействия на эстрогеновые рецепторы: пероральным селективным деструкторам эстрогеновых рецепторов (selective estrogen receptor degraders – SERD).

Селективные деструкторы эстрогеновых рецепторов

В терапии HR+/HER2- мРМЖ давно применяется и включен в клинические рекомендации фулвестрант, селективный антагонист эстрогеновых рецепторов. [2]. Он не просто блокирует действие эстрогена, а разрушает рецепторы к нему, поэтому его часто называют представителем I поколения SERD. Такой механизм действия нарушает передачу сигнала по пути эстрогеновых рецепторов и препятствует развитию

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Пайчадзе Анна Александровна – канд. мед. наук, зав. отд-нием комбинированных методов лечения №1 ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: paiaann@mail.ru; SPIN-код: 7492-2030

Чашникова Екатерина Петровна – провизор, индивидуальный предприниматель

Голубева Софья Артемовна – врач-онколог отд-ния комбинированных методов лечения №1 ФГБУ «НМИЦ радиологии»

✉ Anna A. Paichadze – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Radiological Centre. E-mail: paiaann@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7912-8055

Ekaterina P. Chashnikova – chemists, individual entrepreneur

Sofya A. Golubeva – oncologist, National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0002-0633-1738

The role of *ESR1* gene mutation in therapy selection for HR+/HER2- metastatic breast cancer: A review

Anna A. Paichadze¹, Ekaterina P. Chashnikova², Sofya A. Golubeva¹

¹National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia;

²Individual entrepreneur

Abstract

Estrogen receptors are detected in more than 70% of cases of metastatic breast cancer (mBC). Currently, various hormonal therapy options are used to treat these tumors. However, modern oncology faces an acute problem of acquired resistance to hormonal therapy, including late lines of therapy for HR-positive (HR+) and HER2-negative (HER2-) mBC. The common causes of resistance include mutations in the *ESR1* gene that are usually absent in the primary tumor. These mutations are associated with aggravation of the disease. Until recently, their detection was only of prognostic value and was not taken into account when choosing the treatment regimen. As the new data become available on the role of mutations in the *ESR1* gene and their possible impact on the choice of mBC therapy, it seems appropriate to consider the main criteria for testing and test methods to detect the mutations in routine clinical practice. This review article addresses issues related to optimal treatment for progression of HR+/HER2- mBC during endocrine therapy, taking into account the accumulated data on mutations in the *ESR1* gene. We also consider the available data on the studied oral selective estrogen receptor destructors as drugs that significantly increase survival in late lines of therapy for hormone-dependent tumors.

Keywords: metastatic breast cancer, hormonal therapy, *ESR1* gene mutations, liquid biopsy, *ctDNA*, selective oral estrogen receptor destructors, SERD

For citation: Paichadze AA, Chashnikova EP, Golubeva SA. The role of *ESR1* gene mutation in therapy selection for HR+/HER2- metastatic breast cancer: A review. Journal of Modern Oncology. 2024;26(4):410–413. DOI: 10.26442/18151434.2024.4.202990

резистентности к гормональной терапии. Несмотря на многообещающий механизм, другие молекулы SERD долгое время не давали положительных результатов в клинических исследованиях. Молекулы амсенестрант и гиредестрант не продемонстрировали высокой эффективности в поздних линиях терапии HR+/HER2- мРМЖ в исследованиях II фазы [15, 16], вместе с тем результаты исследования гиредестранта II фазы были представлены для перехода к III фазе [17].

Первым успешным исследованием III фазы для II поколения этих препаратов стало исследование EMERALD. В нем сравнивали терапию пероральным SERD эласестрантом (Orserdu, «Стемлайн Терапьютикс Инк.») и стандартную эндокринную терапию (по выбору исследователя) при HR+/HER- распространенном РМЖ [18, 19]. Пациентки до включения в исследование получали не более двух линий эндокринной терапии с добавлением ингибиторов циклинзависимых киназ 4/6 (CDK4/6). Допускалось также применение не более одной линии химиотерапии в анамнезе. Мутация в гене *ESR1* выявлена у 47,8% пациенток, что коррелирует с распространенностью в реальной клинической практике [8]. Всего в исследовании EMERALD участвовали 477 пациенток, из них 230 получали препарат эласестрант 400 мг 1 раз в день перорально и 238 пациенток получали стандартную терапию (фулвестрант, анастрозол, летрозол или эксеместан, по выбору исследователя). Число пациенток с мутацией в гене *ESR1* в обеих группах было сопоставимо.

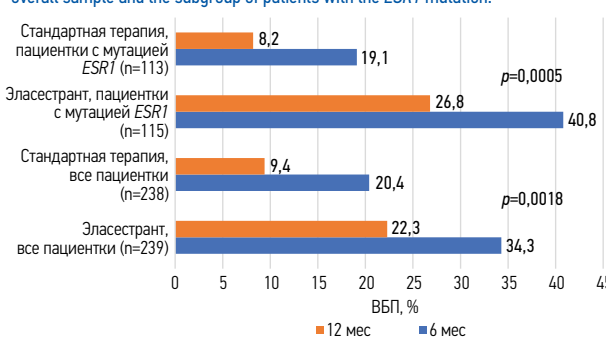
Медиана длительности наблюдения составила 15,1 мес. При этом медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) при применении эласестранта оказалась выше, чем при стандартной терапии по выбору исследователя как в общей группе – 2,8 мес против 1,9 мес (ОР 0,70, 95% доверительный интервал 0,55–0,88; $p=0,0018$), так и при наличии мутации в гене *ESR1* – 3,8 и 1,9 мес (ОР 0,55, 95% доверительный интервал 0,39–0,77; $p=0,0005$); рис. 1 [18].

По результатам исследования EMERALD эласестрант одобрен Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США для применения в поздних линиях терапии HR+/HER2- мРМЖ [20]. Это послужило поводом к предложению о проведении анализа на мутации в гене *ESR1* в рутинной практике в случае рецидива или прогрессирования HR+/HER2- мРМЖ на фоне 1-й или дальнейших линий эндокринной терапии (с ингибитором CDK4/6 или без него) [21].

Действительно ли эласестрант эффективнее I поколения SERD? В исследовании EMERALD часть пациенток получали в качестве стандартной терапии фулвестрант, и анализ выживаемости между группами фулвестранта и эласестранта показал значимое преимущество испытываемого препарата,

Рис. 1. ВБП на 6 и 12 мес в исследовании EMERALD в группе эласестранта и стандартной терапии (выбор по усмотрению врача) в общей выборке и в подгруппе пациенток с подтвержденной мутацией *ESR1*. Различия между группами эласестранта и стандартной терапии являлись значимыми как для всей выборки, так и для подгруппы пациенток с мутацией *ESR1*.

Fig. 1. PFS at 6 and 12 months in the EMERALD study in the elacestrant and standard therapy groups (at the discretion of the physician) in the overall sample and in the subgroup of patients with a confirmed *ESR1* mutation. Differences between the elacestrant and standard therapy groups were significant for both the overall sample and the subgroup of patients with the *ESR1* mutation.



особенно у пациенток с подтвержденной мутацией *ESR1* [19]. Дополнительные сравнительные данные ожидаются в пострегистрационных исследованиях эласестранта и в текущих исследованиях других молекул этого класса. В частности, положительные результаты в исследовании II фазы [19, 22] показал препарат камизестрант (AZD9833, «АстраЗенека»). В настоящая время идет III фаза исследования этой молекулы (SERENA-6) [23].

С появлением новых препаратов, способных значительно улучшить выживаемость при HR+/HER2- мРМЖ, все чаще встает вопрос о месте препаратов в терапии и своевременности выявления резистентности к гормональному лечению.

Методы диагностики мутаций в гене *ESR1*

Сегодня доступны методы анализа на мутации в гене *ESR1* как в ДНК опухолевой ткани (классическая биопсия), так и цДНК в образцах венозной крови (так называемая жидкостная биопсия). Анализ венозной крови на цДНК – малоинвазивная манипуляция, не требующая госпитализации пациента и оперативного вмешательства. Этот метод обладает высокой специфичностью и чувствительностью и позволяет рано выявить мутации в гене *ESR1*, которые приводят к гормональной резистентности. Он также позволяет анализировать

изменения в геноме как первичного, так и метастатических очагов, что делает этот метод универсальным при метастатическом процессе.

В дополнение к анализу на мутации при прогрессировании жидкостная биопсия дает возможность получать данные о мутациях «в режиме реального времени» при наличии факторов, располагающих к развитию резистентности, благодаря удобству многократного анализа по сравнению с классической биопсией.

Что касается собственно генетического анализа, обычно проводят секвенирование генома нового поколения (NGS). Метод хорошо изучен, широко применяется и обладает достаточной чувствительностью. Но набирает популярность и другой метод – цифровая капельная полимеразная цепная реакция (цкПЦР). Он обладает более высокой чувствительностью по сравнению с обычной ПЦР и применяется для подбора таргетной терапии при различных злокачественных новообразованиях, включая РМЖ [24]. Например, метод цкПЦР использовался в исследовании PADA-1, в котором изучалась эффективность фулвестранта в комбинации с палбоциклибом при выявлении мутации в гене *ESR1* у пациенток с HR+/HER2- мРМЖ [25]. Однако, несмотря на высокую селективность цкПЦР, преимуществом NGS остается возможность анализа сразу целой панели мутаций, что имеет важное значение при выборе терапии на поздних линиях лечения мРМЖ.

Выбор времени и метода анализа в клинической практике

В связи с одобрением эласестранта Американское общество клинической онкологии (ASCO) в 2023 г. предложило проводить анализ образцов крови или тканей на мутации в гене *ESR1* сразу при выявлении прогрессирования на 1 или 2-й линии гормональной терапии по поводу метастатического заболевания в комбинации с ингибиторами CDK4/6 [22]. В дополнение предложено выполнять анализ на мутации *PIK3CA*, если он не проведен ранее, чтобы индивидуализировать решение о дальнейшей терапии [22]. Несмотря на то, что во многих странах эласестрант еще не доступен, анализ на мутации в гене *ESR1* при прогрессировании на 1 или 2-й линии, особенно при применении ИА или при быстром прогрессировании на ингибиторах CDK4/6, может помочь выбрать более эффективную терапию следующей линии.

Следует ли ограничиваться только анализом цоДНК? Целесообразно проведение NGS-тестирования биоптата метастатического очага при прогрессировании заболевания на фоне терапии ИА, поскольку в этот момент возможно появление мутации в опухоли, но ее отсутствие или низкий ее уровень в цоДНК. Быстрое прогрессирование на фоне применения ИА может стать поводом к анализу на мутации в гене *ESR1*.

Если же биопсия метастатического очага представляется затруднительной или нет архивного образца, то возможен анализ цоДНК. Исследование генетического мониторинга появления мутаций в образцах крови и в опухолевой ткани [9] показало, что частота выявления мутации в гене *ESR1* при HR+/HER2- мРМЖ совпадает в крови и в образцах опухолевой ткани, что чрезвычайно важно в клинической практике, поскольку позволяет проводить генетическое тестирование на наличие мутации даже у пациентов с недоступными для биопсии метастатическими очагами. Кроме того, анализ цоДНК можно повторять без существенных неудобств для пациента, если нужно убедиться в правильности выбранной терапии или провести мониторинг в ходе лечения.

В настоящий момент рутинное генетическое тестирование опухолевой ткани и крови на наличие мутации в гене *ESR1* не входит в обязательный список диагностических обследований для пациенток с HR+/HER2- мРМЖ. Когда же целесообразно проводить анализ на мутации с учетом того, что в первичной опухоли она в подавляющем большинстве случаев отсутствует? Возможные критерии для проведения анализа на мутации в гене *ESR1*, основанные на накопленных данных клинических исследований и реальной практики, представлены далее.

Критерии для анализа на мутации в гене *ESR1* при HR+/HER2- мРМЖ:

- рецидив или прогрессирование HR+/HER2- мРМЖ на фоне 1-й или 2+ линии эндокринной терапии (с ингибитором CDK4/6 или без него);
- быстрое прогрессирование на фоне терапии ингибиторами CDK4/6;
- появление метастазов (по возможности с биопсией метастатического очага) и ограниченный выбор гормональной терапии в индивидуальном порядке.

Выбор терапии для пациентов с HR+/HER2- мРМЖ

При метастатическом процессе выбор терапии определяется многими факторами: иммунофенотип первичной и рецидивной опухоли, предыдущая адъювантная терапия и продолжительность ремиссии, общее состояние пациента, в том числе последствия токсичности лечения на предыдущих линиях. В клинических рекомендациях Минздрава России по терапии РМЖ 2021 г. [2] упоминается и генетический анализ на определенные мутации (такие как *PD-L1*, *PIK3CA*). Однако указания на определение мутаций в гене *ESR1* отсутствуют. Это связано с тем, что на момент разработки этих рекомендаций еще не накоплено достаточного количества данных для понимания роли этой мутации при выборе терапии. Мутации в гене *ESR1* могут быть потенциальными предиктивными маркерами для применения препаратов, таких как фулвестрант или тамоксифен, деградирующих и модулирующих эстрогеновые рецепторы (SERD/SERM) в комбинации с ингибиторами CDK4/6. Возможно также назначение гормональной терапии в комбинации с таргетной, например, препаратами капивасертиб, алпелисиб или эверолимус. Но вопрос выбора терапии при выявлении мутации остается очень актуальным, потому что во многих случаях опции гормональной терапии к этому моменту уже могут быть исчерпаны.

Результаты ряда исследований позволяют предположить, что при выявлении мутации в гене *ESR1* целесообразно продолжить терапию ингибиторами CDK4/6, поскольку их применение в этом случае сопровождается удовлетворительными клиническими исходами [3]. В частности, в исследовании PADA-1 замена ИА в комбинации с палбоциклибом на фулвестрант (с сохранением палбоциклиба) сопровождалась значимым увеличением ВВП (с 5,7 до 11,9 мес; $p < 0,0040$) [25].

Позитивные результаты терапии HR+/HER2- мРМЖ также показаны при применении модулятора эстрогеновых рецепторов эксеместана. Его применение в комбинации с эверолимусом сопровождалось значимым увеличением ВВП [3]. Сравнительное исследование также показало сопоставимую эффективность монотерапии эксеместаном и фулвестрантом у пациенток с мутацией в гене *ESR1* при HR+/HER2- местно-распространенном или мРМЖ [26].

При исчерпании опций гормональной терапии в качестве следующей линии возможно применение химиотерапии. В исследовании PEARL сравнивали эффективность гормональной терапии в комбинации с ингибиторами CDK4/6 и химиотерапии (капецитабином) у больных с мутацией в гене *ESR1* [27]. Исследование не показало превосходства комбинированной гормональной терапии над химиотерапией капецитабином у пациенток с мутацией в гене *ESR1*. Вне зависимости от режима лечения (палбоциклиб + эксеместан, палбоциклиб + фулвестрант или капецитабин) продолжительность жизни больных с выявленной мутацией в гене *ESR1* не превышала 30 мес [27].

Заключение

Современная гормональная терапия HR+/HER2- мРМЖ представляет собой последовательное применение препаратов таргетной терапии (ингибиторов CDK4/6, АКТ, mTOR, *PIK3CA*) в комбинации с эндокринной терапией. Развитие резистентности к гормональной терапии, обусловленное в том числе появлением мутаций в гене *ESR1*, снижает эффективность проводимого лечения и ограничивает выбор комбинаций. Диагностика мутаций в гене *ESR1* методом цоДНК при наличии указанных ранее факторов может дать дополнительный

шанс на улучшение исходов последующих линий терапии. Появление перспективных пероральных SERD может стать одной из опций улучшения отдаленных результатов лечения.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. А.А. Пайчадзе,

С.А. Голубева – концепция, сбор материала, написание и редактирование текста; Е.П. Чашникова – написание текста.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. А.А. Paichadze, S.A. Golubeva – the concept, data collection, writing and editing the text; Е.Р. Chashnikova – writing the text.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Martin LA, Riba R, Simigdala N, et al. Discovery of naturally occurring ESR1 mutations in breast cancer cell lines modelling endocrine resistance. *Nat Commun*. 2017;8:1865. DOI:10.1038/s41467-017-01864-y
- Рак молочной железы. Клинические рекомендации Минздрава РФ. 2021 [Rak molochnoi zhelezy. Klinicheskie rekomendatsii Minzdrava RF. 2021 (in Russian)].
- Колядина И.В., Поддубная И.В. ESR1-мутация как потенциальный предсказательный маркер для выбора тактики лечения при гормонорезистентном HR+/HER2-негативном раке молочной железы. *Медицинский алфавит*. 2020;(29):68-73 [Kolyadina IV, Poddubnaya IV. ESR1 mutation as potential predictive marker for choice of treatment tactics in hormone-resistant HR+/HER2-negative breast cancer. *Medical Alphabet*. 2020;(29):68-73 (in Russian)]. DOI:10.33667/2078-5631-2020-29-61-73
- Toy W, Shen Y, Won H, et al. ESR1 ligand-binding domain mutations in hormone-resistant breast cancer. *Nat Genet*. 2013;45(12):1439-45. DOI:10.1038/ng.2822
- Jeselsohn R, Buchwalter G, De Angelis C, et al. ESR1 mutations – a mechanism for acquired endocrine resistance in breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2015;12(10):573-83. DOI:10.1038/nrclinonc.2015.117
- Hortobagyi GN, Chen D, Piccart M, et al. Correlative Analysis of Genetic Alterations and Everolimus Benefit in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: Results From BOLERO-2. *J Clin Oncol*. 2016;34(5):419-26. DOI:10.1200/JCO.2014.60.1971
- Wang P, Bahreini A, Gyanchandani R, et al. Sensitive Detection of Mono- and Polyclonal ESR1 Mutations in Primary Tumors, Metastatic Lesions, and Cell-Free DNA of Breast Cancer Patients. *Clin Cancer Res*. 2016;22(5):1130-7. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-15-1534
- Schiavon G, Hrebien S, Garcia-Murillas I, et al. Analysis of ESR1 mutation in circulating tumor DNA demonstrates evolution during therapy for metastatic breast cancer. *Sci Transl Med*. 2015;7(313):313ra182. DOI:10.1126/scitranslmed.aac7551
- Li X. Clinical Implications of Monitoring ESR1 Mutations by Circulating Tumor DNA in Estrogen Receptor Positive Metastatic Breast Cancer: A Pilot Study. *Transl Oncol*. 2020;13(2):321-8. DOI:10.1016/j.tranon.2019.11.007
- Kuang Y, Siddiqui B, Hu J, et al. Unraveling the clinicopathological features driving the emergence of ESR1 mutations in metastatic breast cancer. *NPJ Breast Cancer*. 2018;4:22. DOI:10.1038/s41523-018-0075-5
- Chandralapaty S, Chen D, Wei He W, et al. Prevalence of ESR1 Mutations in Cell-Free DNA and Outcomes in Metastatic Breast Cancer: A Secondary Analysis of the BOLERO-2 Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2016;2(10):1310-5. DOI:10.1001/jamaoncol.2016.1279
- Fribbens C, O'Leary B, Kilburn L, et al. Plasma ESR1 Mutations and the Treatment of Estrogen Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34(25):2961-8. DOI:10.1200/JCO.2016.67.3061
- Reinert T, Saad ED, Barrios CH, et al. Clinical Implications of ESR1 Mutations in Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *Front Oncol*. 2017;7:26. DOI:10.3389/fonc.2017.00026
- Zundelevich A, Dadiani M, Kahana-Edwin S, et al. ESR1 mutations are frequent in newly diagnosed metastatic and loco-regional recurrence of endocrine-treated breast cancer and carry worse prognosis. *Breast Cancer Res*. 2020;22(1):16. DOI:10.1186/s13058-020-1246-5
- Tolaney SM, Chan A, Petrakova K, et al. AMEERA-3: Randomized Phase II Study of Amcenestrant (Oral Selective Estrogen Receptor Degradable) Versus Standard Endocrine Monotherapy in Estrogen Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2023;41(24):4014-24. DOI:10.1200/JCO.22.02746
- Martin M, Lim E, Chavez-MacGregor M, et al. Giredestrant for Estrogen Receptor-Positive, HER2-Negative, Previously Treated Advanced Breast Cancer: Results From the Randomized, Phase II acelERA Breast Cancer Study. *J Clin Oncol*. 2024;42(18):2149-60. DOI:10.1200/JCO.23.01500
- Roche keeps expanding its SERD phase 3 programme. ApexOnco. Available at: <https://www.oncologypipeline.com/apexonco/roche-keeps-expanding-its-serd-phase-3-programme>. Accessed: 27.09.2024.
- Bidard FC, Kallamani VG, Neven P, et al. Elacestrant (oral selective estrogen receptor degrader) Versus Standard Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III EMERALD Trial. *J Clin Oncol*. 2022;40(28):3246-56. DOI:10.1200/JCO.22.00338
- Колядина И.В. По следам SABCS 2022: TOP-12 исследований по распространенному раку молочной железы, которые могут изменить нашу клиническую практику. *Современная Онкология*. 2023;25(1):46-54 [Kolyadina IV. Following in the footsteps of SABCS 2022: top 12 advanced breast cancer studies that could change our clinical practice: A review. *Journal of Modern Oncology*. 2023;25(1):46-54 (in Russian)]. DOI:10.26442/18151434.2023.1.202102
- FDA approves elacestrant for ER-positive, HER2-negative, ESR1-mutated advanced or metastatic breast cancer. The US Food and Drug Agency. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-elacestrant-er-positive-her2-negative-esr1-mutated-advanced-or-metastatic-breast-cancer>. Accessed: 27.09.2024.
- Burstein HB, DeMichele A, Somerfield MR, et al. Testing for ESR1 Mutations to Guide Therapy for Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. *J Clin Oncol*. 2023;41:3423-5. DOI:10.1200/JCO.23.00638
- Oliveira M, Pominchuk D, Nowecki Z, et al. Camizestrant, a next-generation oral SERD, vs fulvestrant in post-menopausal women with advanced ER-positive HER2-negative breast cancer: Results of the randomized, multi-dose phase 2 SERENA-2 trial. 2022 San Antonio Breast Cancer Symposium. Abstract 6S3-02. Presented December 8, 2022.
- Turner N, Huang-Bartlett C, Kalinsky K, et al. Design of SERENA-6, a phase III switching trial of camizestrant in ESR1-mutant breast cancer during first-line treatment. *Future Oncol*. 2023;19(8):559-73. DOI:10.2217/fon-2022-1196
- Venetis K, Pepe F, Pescia C, et al. ESR1 mutations in HR+/HER2-metastatic breast cancer: Enhancing the accuracy of ctDNA testing. *Cancer Treat Rev*. 2023;121:102642. DOI:10.1016/j.ctrv.2023.102642
- Bidard FC, Hardy-Bessard AC, Dalenc F, et al. PADA-1 investigators. Switch to fulvestrant and palbociclib versus no switch in advanced breast cancer with rising ESR1 mutation during aromatase inhibitor and palbociclib therapy (PADA-1): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022;23(11):1367-77. DOI:10.1016/S1470-2045(22)00555-1
- Johnston SR, Kilburn LS, Ellis P, et al. Fulvestrant plus anastrozole or placebo versus exemestane alone after progression on non-steroidal aromatase inhibitors in postmenopausal patients with hormone-receptor-positive locally advanced or metastatic breast cancer (SoFEA): a composite, multicentre, phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(10):989-98. DOI:10.1016/S1470-2045(13)70322-X
- Martin M, Zielinski C, Ruiz-Borrego M, et al. Prognostic and predictive value of ESR1 mutations in postmenopausal metastatic breast cancer (MBC) patients (pts) resistant to aromatase inhibitors (AI), treated with palbociclib (PAL) in combination with endocrine therapy (ET) or capecitabine (CAP) in the PEARL study. *J Clin Oncol*. 2020;38(15):1022. DOI:10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.1022

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.09.2024

Статья принята к печати / The article accepted for publication: 07.12.2024



OMNIDOCTOR.RU

Иммунологические предикторы терапевтической эффективности атезолизумаба в комбинации с наб-паклитакселом при метастатическом трижды негативном раке молочной железы: пилотное многоцентровое ретроспективное ассоциативное исследование

А.Ю. Калинин^{✉1}, Н.О. Попова¹, А.А. Гофман², И.С. Усольцева^{3,4}, В.М. Перельмутер¹, Л.А. Таширева¹

¹Научно-исследовательский институт онкологии – филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Россия;

²КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», Барнаул, Россия;

³ГБУЗ «Сахалинский областной онкологический диспансер», Южно-Сахалинск, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток, Россия

Аннотация

Обоснование. Химиоиммунотерапия комбинацией атезолизумаба и наб-паклитаксела демонстрирует клиническую пользу в течение 12 мес лишь у 45,8% больных прогрессирующим трижды негативным раком молочной железы (ТНРМЖ) с экспрессией PD-L1. Это подчеркивает актуальность поиска маркеров-предикторов высокой чувствительности к иммунотерапии. Поскольку механизмы действия атезолизумаба вовлекают местную иммунную систему, то важным может оказаться ее состояние до назначения терапии.

Цель. Оценить предикторную значимость иммунологических параметров опухолевого микроокружения у больных метастатическим ТНРМЖ, получающих терапию атезолизумабом в комбинации с наб-паклитакселом.

Материалы и методы. В исследование включены 11 больных метастатическим ТНРМЖ, получивших лечение атезолизумабом в комбинации с наб-паклитакселом. У 5 пациентов наблюдался длительный ответ (период клинической эффективности >6 мес), а у 6 – короткий (период клинической эффективности ≤6 мес). Параметры опухолевого микроокружения (доли иммунных клеток в микроокружении и экспрессия ими PD-L1 и PD-1) анализировались с помощью TSA-ассоциированной мультиплексной иммунофлуоресценции (Tyramide Signal Amplification) с использованием системы анализа тканей Vectra® 3.0 и программного обеспечения InForm® (Akoya Bio, США).

Результаты. Показано, что количество CD163⁺-макрофагов ниже 6,475% всех клеток стромы опухоли ассоциировано с длительной клинической эффективностью атезолизумаба в комбинации с наб-паклитакселом у пациентов с метастатическим ТНРМЖ.

Заключение. Доля CD163⁺-макрофагов в строме опухоли может являться предиктором эффективности терапии атезолизумабом в комбинации с наб-паклитакселом у пациентов с метастатическим ТНРМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы, микроокружение, атезолизумаб, CD163⁺-макрофаги

Для цитирования: Калинин А.Ю., Попова Н.О., Гофман А.А., Усольцева И.С., Перельмутер В.М., Таширева Л.А. Иммунологические предикторы терапевтической эффективности атезолизумаба в комбинации с наб-паклитакселом при метастатическом трижды негативном раке молочной железы: пилотное многоцентровое ретроспективное ассоциативное исследование. Современная Онкология. 2024;26(4):414–419. DOI: 10.26442/18151434.2024.4.202713

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

Иммунотерапия, направленная на блокирование взаимодействия белка PD-L1 (Programmed cell Death Ligand-1) и рецептора PD-1 (Programmed cell Death-1), в настоящее время широко используется в терапии различных злокачественных новообразований, в том числе и при прогрессирующей форме трижды негативного рака молочной железы (ТНРМЖ). Показано, что атезолизумаб (анти-PD-L1 антитело) в сочетании с наб-паклитакселом увеличивает выживаемость без прогрессирования среди пациентов с ТНРМЖ [1]. Однако, как показал реальный клинический опыт использования данной опции, частота объективного ответа составляет 42,3%

(95% доверительный интервал – ДИ 28,9–55,7), а клиническая польза через 12 мес подтверждается только у 45,8% больных [2]. У остальных пациентов данная терапия не позволяет длительно контролировать заболевание. Это указывает на несовершенство существующей сопроводительной диагностики при проведении иммунотерапии и означает, что определения экспрессии PD-L1 недостаточно для прогнозирования эффекта иммунотерапии. Нужно отметить, что при определении PD-L1-статуса у пациентов с ТНРМЖ учитывается экспрессия PD-L1 не на опухолевых клетках, а в иммунных клетках, инфильтрирующих опухоль. Это подтверждает другие свидетельства того, что именно состав опухолевого микроокружения может существенно определять эффект

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Калинин Анна Юрьевна – мл. науч. сотр. лаб. молекулярной терапии рака НИИ онкологии – филиала ФГБНУ «Томский НИМЦ». E-mail: annakalinchuk2022@gmail.com; SPIN-код: 3763-0291

Попова Наталья Олеговна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния химиотерапии НИИ онкологии – филиала ФГБНУ «Томский НИМЦ». SPIN-код: 7672-1029

Гофман Алина Александровна – зав. дневным стационаром №4 (химиотерапевтического профиля) КГБУЗ АКОД. SPIN-код: 2115-7522

✉ Anna Yu. Kalinchuk – Res. Assist., Cancer Research Institute – Branch of Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences. E-mail: annakalinchuk2022@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2106-3513

Nataliya O. Popova – Cand. Sci. (Med.), Cancer Research Institute – Branch of Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences. ORCID: 0000-0001-5294-778X

Alina A. Gofman – Department Head, Altai Regional Oncologic Dispensary

Immunological predictors of the therapeutic efficacy of atezolizumab in combination with nab-paclitaxel in metastatic triple-negative breast cancer: A pilot multicenter retrospective associative study

Anna Yu. Kalinchuk^{✉1}, Nataliya O. Popova¹, Alina A. Gofman², Inessa S. Usoltseva^{3,4}, Vladimir M. Perelmutter¹, Liubov A. Tashireva¹

¹Cancer Research Institute – Branch of Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia;

²Altai Regional Oncologic Dispensary, Barnaul, Russia;

³Sakhalin Regional Oncologic Dispensary, Uzhno-Sakhalinsk, Russia;

⁴Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

Abstract

Background. Chemoimmunotherapy with the combination of atezolizumab and nab-paclitaxel demonstrates clinical benefit at 12 months in only 45.8% of patients with metastatic triple-negative PD-L1-expressing breast cancer. This emphasizes the relevance of finding predictor markers of high sensitivity to immunotherapy. Since atezolizumab acts through the local immune system, assessing its status prior to therapy administration may be crucial.

Aim. The objective of this study was to evaluate the predictor significance of immunological parameters of tumour microenvironment in patients with metastatic triple-negative cancer receiving therapy with atezolizumab in combination with nab-paclitaxel.

Materials and methods. Eleven patients with metastatic triple-negative breast cancer, who received atezolizumab in combination with nab-paclitaxel, were included in the study. Among them, five patients exhibited a durable response (progression-free survival >6 months), while six patients had a short response (progression-free survival ≤6 months). Tumour microenvironment parameters (the proportion of immune cells in the microenvironment and their expression of PD-L1 and PD-1) were analyzed by TSA-associated multiplex immunofluorescence (Tyramide Signal Amplification) using the Vectra[®] 3.0 tissue analysis system and InForm[®] software (Akoya Bio, USA).

Results. The study revealed that CD163⁺-macrophage counts below 6.475% of all tumor stromal cells were associated with long-term efficacy of atezolizumab in combination with nab-paclitaxel in patients with metastatic triple-negative cancer.

Conclusion. The number of CD163⁺-macrophages in the tumor stroma could potentially serve as a marker for predicting the efficacy of atezolizumab in combination with nab-paclitaxel in patients with metastatic triple-negative cancer.

Keywords: breast cancer, microenvironment, atezolizumab, CD163⁺-macrophages

For citation: Kalinchuk AYU, Popova NO, Gofman AA, Usoltseva IS, Perelmutter VM, Tashireva LA. Immunological predictors of the therapeutic efficacy of atezolizumab in combination with nab-paclitaxel in metastatic triple-negative breast cancer: A pilot multicenter retrospective associative study. *Journal of Modern Oncology*. 2024;26(4):414–419. DOI: 10.26442/18151434.2024.4.202713

иммунотерапии при ТНРМЖ [3]. ТНРМЖ называют высокоиммуногенным по сравнению с другими молекулярно-биологическими подтипами РМЖ. Метаанализ прогностического значения опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (ОИЛ) при ТНРМЖ показал, что их высокий уровень значительно ассоциируется с лучшей выживаемостью. Тогда авторы пришли к выводу, что статус ОИЛ следует рассматривать как сильный прогностический фактор для этого подтипа РМЖ [4]. Но если рассмотреть клеточный состав микроокружения ТНРМЖ более подробно, то оказывается, что он включает различные популяции иммунных клеток (CD8⁺-цитотоксические Т-клетки, Т-хелперы, регуляторные Т-клетки, М1-макрофаги, М2-макрофаги, миелоидные клетки-супрессоры, дендритные клетки, В-лимфоциты и др.), среди которых одни проявляют противоопухолевые свойства, а другие проопухолевые [5].

Цель исследования – оценить предикторную значимость иммунологических параметров опухолевого микроокружения у больных метастатическим ТНРМЖ, получающих терапию атезолизумабом в комбинации с наб-паклитакселом.

Материалы и методы

В ретроспективное многоцентровое обсервационное ассоциативное исследование после согласования с локальным этическим комитетом ФГБНУ «Томский НИМЦ» (протокол №7 от 25.08.2020) при письменном согласии пациентов (п. 3, ст. 13 Федерального закона Российской Федерации №323-ФЗ от 21 ноября 2011 г.) включены 11 пациентов, проходивших лечение в НИИ онкологии Томского НИМЦ, КГБУЗ АКОД, ГБУЗ «Сахоблонкодиспансер». Критериями включения пациентов в исследование являлись возраст старше 18 лет, гистологическое подтверждение инвазивной карциномы молочной

Информация об авторах / Information about the authors

Усольцева Инесса Станиславовна – и.о. зав. дневным стационаром противоопухолевой лекарственной терапии ГБУЗ «Сахоблонкодиспансер», ассистент каф. дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ТГМУ

Перельмутер Владимир Михайлович – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. отделения общей и молекулярной патологии НИИ онкологии – филиала ФГБНУ «Томский НИМЦ». SPIN-код: 6252-5319

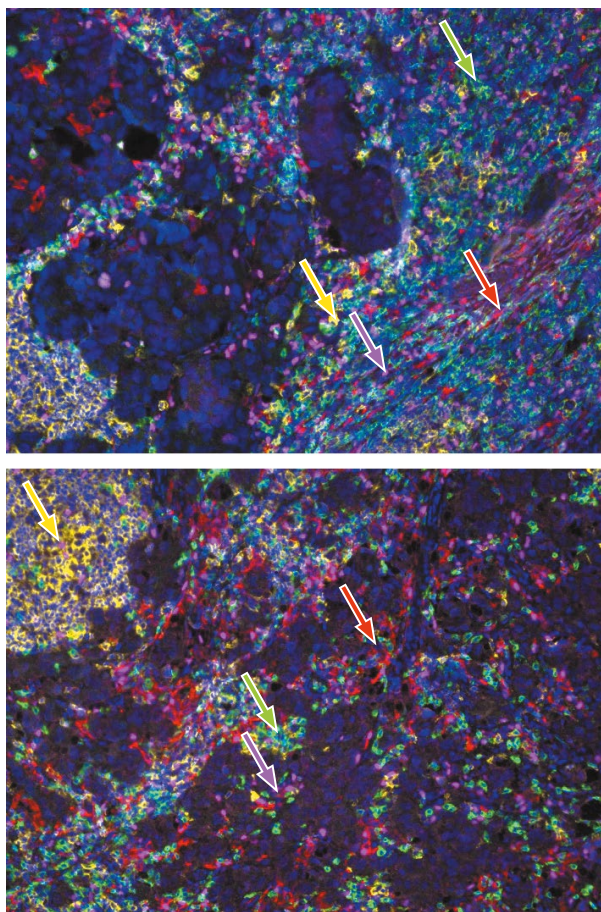
Таширева Любовь Александровна – д-р мед. наук, зав. лаб. молекулярной терапии рака НИИ онкологии – филиала ФГБНУ «Томский НИМЦ». SPIN-код: 4371-5340

Inessa S. Usoltseva – acting Department Head, Sakhalin Regional Oncologic Dispensary, Assistant, Pacific State Medical University

Vladimir M. Perelmutter – D. Sci. (Med.), Prof., Cancer Research Institute – Branch of Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences. ORCID: 0000-0002-7633-9620

Liubov A. Tashireva – D. Sci. (Med.), Cancer Research Institute – Branch of Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences. ORCID: 0000-0003-2061-8417

Рис. 1. CD8⁺-цитотоксические лимфоциты (зеленая стрелка), CD20⁺-В-лимфоциты (желтая стрелка), CD163⁺-макрофаги (красная стрелка) и FoxP3⁺ T-регуляторные лимфоциты (розовая стрелка) в ткани РМЖ. TSA-ассоциированная мультиплексная иммунофлуоресценция, ×100.
Fig. 1. CD8⁺ cytotoxic lymphocytes (green arrow), CD20⁺ B lymphocytes (yellow arrow), CD163⁺ macrophages (red arrow) and FoxP3⁺ regulatory T (T_{reg}) lymphocytes (pink arrow) in breast cancer tissue. TSA-associated multiplex immunofluorescence, ×100.



железы неспецифического типа, трижды негативный молекулярно-биологический подтип, предшествующая терапия атезолизумабом в комбинации с наб-паклитакселом по стандартным схемам. Срок наблюдения за пациентами составил 24 мес. Сформированы 2 группы: пациенты с длительным ответом (ДО) на терапию атезолизумабом в комбинации с наб-паклитакселом (период клинической эффективности >6 мес с момента начала терапии, n=5) и с коротким ответом (КО) на терапию атезолизумабом в комбинации с наб-паклитакселом (период клинической эффективности ≤6 мес с момента начала терапии, n=6). Оценены клиничко-патологические характеристики пациентов, включая возраст, степень злокачественности, стадию.

Гистологическая оценка. PD-L1-статус каждой включенной в исследование пациентки определен с помощью иммуногистохимического анализа с использованием иммуногистохимического анализатора BenchMark Ultra (Roche, США). Результат анализа оценивался в соответствии с рекомендациями по интерпретации теста VENTANA PD-L1 (SP142).

TSA-ассоциированное мультиплексное иммунофлуоресцентное исследование. Фенотипирование иммунных клеток в опухолевом микроокружении, а также оценку экспрессии белков PD-1 и PD-L1 выполняли с помощью TSA-модифицированного мультиплексного иммунофлуоресцентного анализа. Окрашивание фиксированных в формалине и залитых в парафин срезов опухолевой ткани проводили с помощью иммуногистохимического анализатора BondRXm (Leica, США). Использовали антитела против CD8 (Ventana, SP57), против PD-1 (Cell Marque, NAT105), против CD20 (Leica, L26),

Таблица 1. Характеристика пациентов с ТНРМЖ (n=11)
Table 1. Characteristics of patients with triple-negative breast cancer (n=11)

Показатель		ДО (n=5)	КО (n=6)	p
Возраст, лет		48,60±11,6	47,20±15,3	0,8748
Неoadъювантная ХТ, абс. (%)		4 (80,0)	5 (83,3)	0,9999
Степень злокачественности, абс. (%)	2-я	4 (80,0)	4 (66,7)	0,5758
	3-я	1 (20,0)	3 (50,0)	
Стадия, абс. (%)	I	1 (20,0)	1 (16,7)	0,8108
	IIB	2 (40,0)	1 (16,7)	
	IIIB	0 (0,0)	1 (16,7)	
	IIIC	1 (20,0)	2 (33,3)	
	IV	1 (20,0)	1 (16,7)	

против CD163 (Diagnostic BioSystems, 10D6), против PD-L1 (Ventana, SP142), против FoxP3 (Invitrogen, 236A/E7). Для визуализации использовали систему Opal 7-color Kit (Akoya Biosciences, США). Автоматизированную систему анализа тканей Vectra® 3.0 (Akoya Biosciences, США) использовали для получения изображений. Анализ изображений проводили в специализированном программном обеспечении inForm® (Akoya Biosciences, США), позволяющем на основе машинного обучения выполнять автоматизированное выделение областей интереса, сегментацию клеток, фенотипирование и оценку количества клеток по заданным маркерам. Из анализа исключались области с артефактным окрашиванием, недостаточным качеством и зоны некроза. Исходя из панели используемых маркеров, в опухолевом микроокружении идентифицированы CD8⁺-цитотоксические лимфоциты, CD20⁺-В-лимфоциты, CD163⁺-макрофаги и FoxP3⁺ T-регуляторные лимфоциты (рис. 1). Доля клеток рассчитывалась в процентах от числа всех клеток стромы опухоли.

Статистический анализ выполняли с помощью программного обеспечения Prism 10 (GraphPad). Дизайн исследования, включая объем выборки, создан для получения предварительной информации и не позволяет с высокой надежностью выявить ошибки первого рода и провести анализ с высокой мощностью. В этой связи, чтобы избежать искажения результатов, мы провели проверку выборки на выбросы и использовали непараметрические критерии для проверки гипотезы. Статистические сравнения проводили с использованием критерия Манна–Уитни для независимых непараметрических переменных, а также с помощью точного критерия Фишера для категориальных переменных. ROC-анализ использован для оценки прогностической эффективности признака. Рассчитывались площадь под кривой, ДИ, а также значения чувствительности и специфичности для определения точности критерия. Кривые Каплана–Мейера построены для оценки выживаемости с помощью Log-rank-критерия. Все критерии были двусторонними, а значения $p < 0,05$ считались достоверными.

Результаты

Сформированные когорты пациентов с короткой и длительной продолжительностью клинической эффективности терапии атезолизумабом в комбинации с наб-паклитакселом сопоставимы по клиническим характеристикам и патологическим параметрам опухоли (табл. 1).

Поскольку точкой приложения иммунотерапии является ось PD-L1/PD-1, в исследовании определена доля клеток опухолевого микроокружения, которые экспрессируют белки PD-L1 и PD-1, и сравнена в группах пациентов с ДО и КО на терапию атезолизумабом в комбинации с наб-паклитакселом. Различий в доле иммунных клеток стромы, экспрессирующих PD-L1 и PD-1, в зависимости от эффекта химиоиммунотерапии (ХИТ) не обнаружено. PD-L1: ДО против КО – 4,46 (2,28–8,12)% и 4,61 (2,37–11,73)%; $p=0,9805$; PD-1: ДО против КО – 2,33 (0,07–4,85)% и 5,48 (2,12–9,80)%; $p=0,3290$ (рис. 2).

Оценка частоты встречаемости изучаемых клеток показала, что CD8⁺-лимфоциты, CD163⁺-макрофаги и Т-регуляторные лимфоциты обнаруживались в опухолевом микроокружении 100% пациенток независимо от длительности клинической эффективности терапии. Частота встречаемости В-лимфоцитов не различалась в группах пациентов с различной длительностью ответа на терапию атезолизумабом в комбинации с наб-паклитакселом: у 100% (5/5) пациентов с ДО и у 83,3% (5/6) пациентов с КО; $p=1,000$. Сравнение количества CD8⁺-лимфоцитов, В-лимфоцитов и Т-регуляторных лимфоцитов показало, что в опухолевом микроокружении доля указанных клеток не ассоциирована с длительностью ответа на терапию атезолизумабом в комбинации с наб-паклитакселом. CD8⁺-Т-лимфоциты: ДО против КО – 2,29 (1,32–10,87)% и 10,59 (3,52–15,87)%; $p=0,3290$; CD20⁺-В-лимфоциты: ДО против КО – 1,14 (0,45–5,47)% и 2,05 (0,64–4,07)%; $p=0,9307$; FoxP3⁺ Т-лимфоциты: ДО против КО – 1,41 (0,93–4,68)% и 4,28 (2,24–5,08)%; $p=0,2468$ (рис. 3).

В то же время обнаружено, что доля CD163⁺-макрофагов выше у пациентов с КО на терапию атезолизумабом в комбинации с наб-паклитакселом: 11,45 (9,61–17,26)% у пациентов с КО против 5,28 (3,21–6,47)% у пациентов с ДО; $p=0,0043$ (см. рис. 3).

Поскольку экспрессия PD-L1 и PD-1 на иммунных клетках отражает активированное состояние последних, мы провели сравнение долей всех изучаемых клеточных популяций с учетом экспрессии на них белков PD-L1 и PD-1 у пациентов в зависимости от длительности клинической эффективности терапии атезолизумабом в комбинации с наб-паклитакселом. Показано, что количество всех рассмотренных популяций иммунных клеток с учетом экспрессии на них PD-L1 и PD-1 не различалось в когортах пациентов с ДО и КО на ХИТ; $p<0,05$ (рис. 4).

Таким образом, только доля CD163⁺-макрофагов в опухолевом микроокружении являлась ассоциированной с длительностью ответа на ХИТ больных метастатическим ТНРМЖ. Для оценки предиктивной ценности обнаруженного параметра и определения порогового значения проведен ROC-анализ (рис. 5).

Площадь под кривой составила 1,00 (95% ДИ 1,00–1,00; $p=0,0062$), а пороговое значение эффективности предсказательного маркера (доля CD163⁺-макрофагов в клетках стромы, измеряемая в %) равнялось 6,475%. Чувствительность и специфичность предиктивного критерия составили 100%. В случаях, когда в опухолевом микроокружении доля CD163⁺-макрофагов была выше 6,475%, не наблюдался ДО на терапию атезолизумабом и наб-паклитакселом (0%, 0/6), в то время как у пациентов, у которых значение данного параметра было ниже 6,475%, отмечался ДО (100%, 5/5; $p=0,0022$).

Обсуждение

Применение ингибиторов иммунных контрольных точек является перспективным и многообещающим методом терапии злокачественных новообразований, в том числе ТНРМЖ. Единственным показанием для назначения данной терапевтической опции у пациентов с ТНРМЖ остается экспрессия PD-L1 (инфильтрирующие клетки IC>1%). Однако доля клеток, экспрессирующих PD-L1, не имеет значимости для получения дополнительной выгоды от лечения, что подтверждалось косвенно и в исследовании отсутствием различий в доле PD-L1-положительных иммунных клеток в микроокружении опухоли больных с КО и ДО на ХИТ. Несмотря на доказанное преимущество ХИТ, контроль заболевания составляет 51,5% (95% ДИ 33,5–69,2), при медиане выживаемости без прогрессирования 5,5 мес (95% ДИ 5,1–7,7) [6]. Выбранный нами подход к определению длительности ответа основывался на выживаемости без прогрессии (с пороговым значением 6 мес) и показал, что 54,5% пациентов имели КО на проводимую ХИТ, независимо от клинико-патологических характеристик.

Известно, что макрофаги в микроокружении опухоли могут занимать до 50% общего числа всех иммунных клеток. В проведенной ранее работе, посвященной сравнению состава

Рис. 2. Доля иммунных клеток в строме опухоли, экспрессирующих PD-L1 и PD-1, у пациентов с ДО и КО на терапию атезолизумабом в комбинации с наб-паклитакселом.
Fig. 2. The proportion of immune cells in the tumor stroma expressing PD-L1 and PD-1 in patients with long and short response to therapy with atezolizumab in combination with nab-paclitaxel.

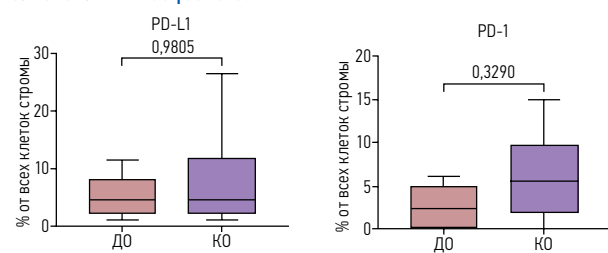
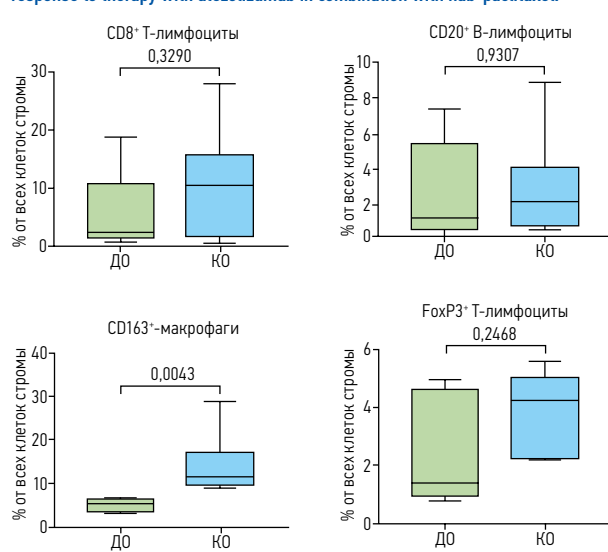


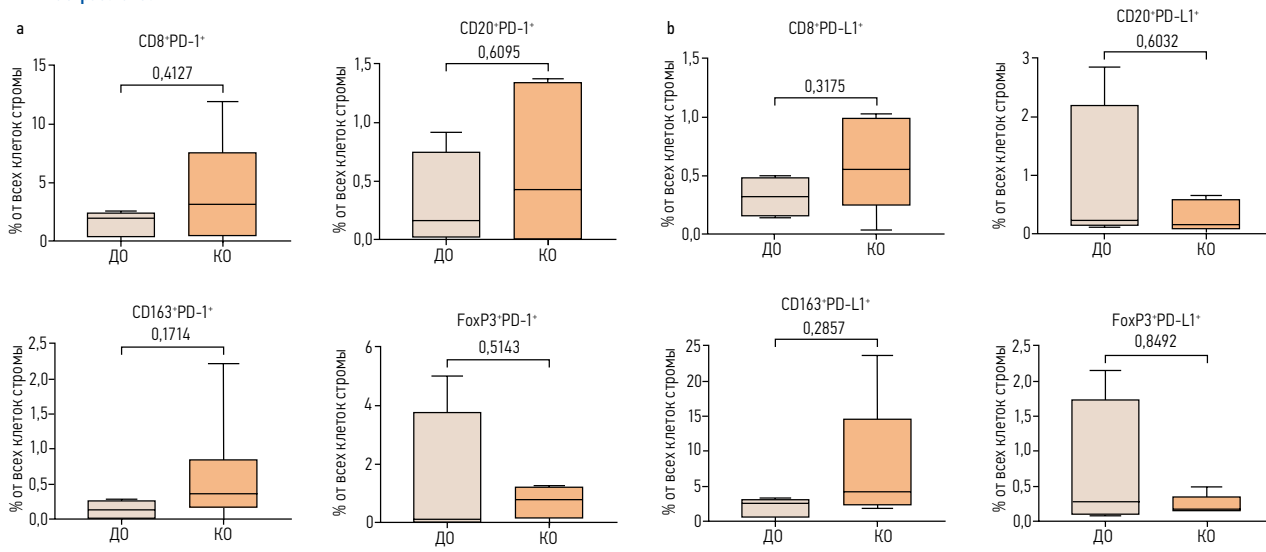
Рис. 3. Количество иммунных клеток стромы в зависимости от длительности ответа на терапию атезолизумабом в комбинации с наб-паклитакселом.
Fig. 3. The number of stromal immune cells depending on the duration of response to therapy with atezolizumab in combination with nab-paclitaxel.



опухолевого микроокружения в зависимости от статуса экспрессии белка PD-L1, нами показано, что отсутствие транскриптомных сигнатур иммунного ответа (ИО) против опухоли, преобладание проопухолевого микроокружения и редкие контакты между PD-L1-позитивными и PD1-позитивными клетками могут быть потенциальными причинами отсутствия эффекта иммунотерапии у пациенток с ТНРМЖ [7]. Данные, полученные сейчас, доказывают выдвинутую гипотезу. Меньшая доля CD163⁺-макрофагов в микроокружении являлась предикторным маркером ДО на терапию атезолизумабом в комбинации с наб-паклитакселом у больных метастатическим ТНРМЖ с позитивным PD-L1-статусом. Нужно отметить, что предикторная ценность CD163⁺-макрофагов при иммунотерапии ранее продемонстрирована в исследовании M. Larroquette и соавт. у больных немелкоклеточным раком легкого [8].

Макрофаги, экспрессирующие scavenger-рецептор CD163, способны ингибировать опосредованный Т-клетками противоопухолевый ИО и содействовать росту и метастазированию опухоли [9]. Согласно данным Н. Xiong и соавт., применение ингибитора PD-L1 благоприятно влияет на фенотип и функцию макрофагов в опухоли, поляризуя их в сторону более провоспалительного M1-фенотипа [10]. Более того, уже обсуждаются подходы к преодолению резистентности к анти-PD-1/PD-L1-иммунотерапии путем индуцирования реполяризации M2-макрофагов в M1-макрофаги [11]. Однако согласно другим данным поляризованные M2-макрофаги в микроокружении опухоли трудно поддаются реполяризации с помощью иммунотерапии в случае прогрессирующей глиомы и связаны с резистентностью к терапии [12].

Рис. 4. Количество иммунных клеток стромы, экспрессирующих *a* – PD-1 и *b* – PD-L1, в зависимости от длительности ответа на терапию атезолизумабом в комбинации с наб-паклитакселом.
Fig. 4. The number of stromal immune cells expressing *a* – PD-1 and *b* – PD-L1, depending on the duration of response to therapy with atezolizumab in combination with nab-paclitaxel.



Показанное нами отсутствие различий в количестве субпопуляций адаптивных лимфоцитов, таких как CD8⁺-цитотоксические лимфоциты, В-лимфоциты и Т-регуляторные лимфоциты, подчеркивает незначимость антиген-специфических иммунных реакций в определении эффекта иммунотерапии. Между тем в настоящее время преобладают представления о том, что эффект ингибиторов иммунных контрольных точек реализуется за счет восстановления цитотоксической активности иммунных клеток. Считается, что комбинация с химиотерапией (ХТ) может быть синергетической за счет воздействия на различные звенья местного ИО в опухоли [12]. ХТ может привести к высвобождению иммуногенных опухолевых антигенов, может повысить антигенность опухолевых клеток путем увеличения экспрессии комплекса гистосовместимости *de novo*, увеличить экспрессию PD-L1 на опухолевых клетках, а также увеличить плотность CD8⁺-ОИЛ [13]. В этом ключе интересны более поздние данные, показывающие, что добавление наб-паклитаксела к схеме терапии пембролизумабом не изменяло уровня экспрессии PD-L1, количества ОИЛ, плотности CD8⁺-цитотоксических Т-лимфоцитов, а также их системного количества [5]. И хотя мы не обнаружили различия в проявлениях специфических иммунных реакций, подавление ингибиторной функции CD163⁺-макрофагов могло повышать эффективность противоопухолевых эффектов несмотря на отсутствие количественной разницы.

Полученные результаты в целом показывают, что исследование исходного состава микроокружения опухоли позволяет выделить компоненты иммуновоспалительной реакции, ассоциированные с эффектами ингибиторов иммунных контрольных точек, в частности когда речь идет о терапии атезолизумабом в комбинации с наб-паклитакселом у пациентов с метастатическим ТНРМЖ.

Заключение

Исследование показало, что оценка количества CD163⁺-макрофагов в опухолевом микроокружении позволяет с чувствительностью и специфичностью, равными 100%, предсказать длительность клинической эффективности терапии атезолизумабом в комбинации с наб-паклитакселом. Исследование позволило выявить возможный простой предиктивный критерий эффективности терапии атезолизумабом в комбинации с наб-паклитакселом у больных метастатическим ТНРМЖ. Расширенные многоцентровые клинические исследования требуются для подтверждения предиктивной ценности обнаруженного маркера.

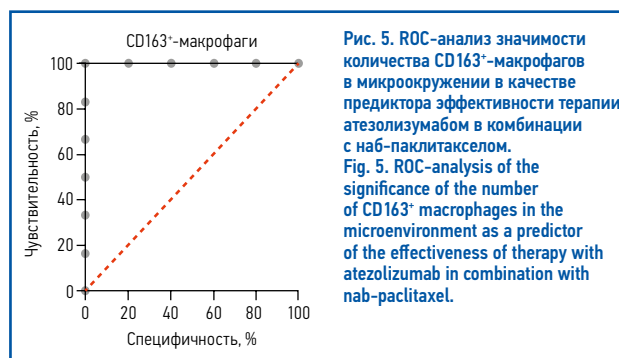


Рис. 5. ROC-анализ значимости количества CD163⁺-макрофагов в микроокружении в качестве предиктора эффективности терапии атезолизумабом в комбинации с наб-паклитакселом.
Fig. 5. ROC-analysis of the significance of the number of CD163⁺ macrophages in the microenvironment as a predictor of the effectiveness of therapy with atezolizumab in combination with nab-paclitaxel.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: А.Ю. Калинин – проведение исследования, написание рукописи; Н.О. Попова, А.А. Гофман, И.С. Усольцева – набор клинического материала; В.М. Перельмутер – анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; Л.А. Таширева – разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация результатов, окончательное редактирование и утверждение текста рукописи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. A.Yu. Kalinchuk – investigation, writing the manuscript; N.O. Popova, A.A. Gofman, I.S. Usoltseva – collection of clinical data, V.M. Perelmutter – analysis and critical revision with valuable intellectual content; L.A. Tashireva – development of the concept and design, analysis and interpretation of the results, final editing and approval of the of the manuscript.

Источник финансирования. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант №20-75-10033-П). Работа выполнена с использованием оборудования ЦКП «Медицинская геномика» ФГБНУ «Томский НИМЦ».

Funding source. This work was supported by the Russian Science Foundation (grant No. 20-75-10033-П). The study was carried out using the equipment of the Center for Collective Use "Medical Genomics" of Tomsk National Research Medical Center.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ «Томский НИМЦ» (протокол №7 от 25.08.2020). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Protocol No. 7 dated 25.08.2020).

The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Schmid P, Adams S, Rugo HS, et al.; IMpassion130 Trial Investigators. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(22):2108–21. DOI:10.1056/NEJMoa1809615
2. Fabi A, Carbognin L, Botticelli A, et al. Real-world ANASTASE study of atezolizumab+nab-paclitaxel as first-line treatment of PD-L1-positive metastatic triple-negative breast cancer. *NPJ Breast Cancer*. 2023;9(1):73. DOI:10.1038/s41523-023-00579-2. Erratum in: *NPJ Breast Cancer*. 2023;9(1):89. DOI:10.1038/s41523-023-00596-1. Erratum in: *NPJ Breast Cancer*. 2024;10(1):13. DOI:10.1038/s41523-024-00619-5
3. Tashireva LA, Muravyova DT, Popova NO, et al. Parameters of Tumor Microenvironment Determine Effectiveness of Anti-PD-1/PD-L1 Therapy. *Biochemistry (Mosc)*. 2021;86(11):1461–8. DOI:10.1134/S0006297921110092
4. Mao Y, Qu Q, Chen X, et al. The prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11(4):e0152500. DOI:10.1371/journal.pone.0152500
5. Li JJ, Tsang JY, Tse GM. Tumor Microenvironment in Breast Cancer-Updates on Therapeutic Implications and Pathologic Assessment. *Cancers (Basel)*. 2021;13(16):4233. DOI:10.3390/cancers13164233
6. Adams S, Diamond JR, Hamilton E, et al. Atezolizumab Plus nab-Paclitaxel in the Treatment of Metastatic Triple-Negative Breast Cancer With 2-Year Survival Follow-up: A Phase 1b Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2019;5(3):334–42. DOI:10.1001/jamaoncol.2018.5152
7. Tashireva LA, Kalinchuk AY, Gerashchenko TS, et al. Spatial Profile of Tumor Microenvironment in PD-L1-Negative and PD-L1-Positive Triple-Negative Breast Cancer. *Int J Mol Sci*. 2023;24(2):1433. DOI:10.3390/ijms24021433
8. Larroquette M, Guegan JP, Besse B, et al. Spatial transcriptomics of macrophage infiltration in non-small cell lung cancer reveals determinants of sensitivity and resistance to anti-PD1/PD-L1 antibodies. *J Immunother Cancer*. 2022;10(5):e003890. DOI:10.1136/jitc-2021-003890
9. Li W, Wu F, Zhao S, et al. Correlation between PD-1/PD-L1 expression and polarization in tumor-associated macrophages: A key player in tumor immunotherapy. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2022;67:49–57. DOI:10.1016/j.cytogfr.2022.07.004
10. Xiong H, Mittman S, Rodriguez R, et al. Anti-PD-L1 Treatment Results in Functional Remodeling of the Macrophage Compartment. *Cancer Res*. 2019;79(7):1493–506. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-18-3208
11. Ramesh A, Brouillard A, Kumar S, et al. Dual inhibition of CSF1R and MAPK pathways using supramolecular nanoparticles enhances macrophage immunotherapy. *Biomaterials*. 2020;227:119559. DOI:10.1016/j.biomaterials.2019.119559
12. Wang C, Chen Q, Chen M, et al. Interaction of glioma-associated microglia/macrophages and anti-PD1 immunotherapy. *Cancer Immunol Immunother*. 2023;72(6):1685–98. DOI:10.1007/s00262-022-03358-3
13. Zitvogel L, Apetoh L, Ghiringhelli F, Kroemer G. Immunological aspects of cancer chemotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2008;8(1):59–73. DOI:10.1038/nri2216

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.02.2024

Статья принята к печати / The article accepted for publication: 07.12.2024

Клинический случай лечения рецидивирующего неоперабельного местно-распространенного рака молочной железы с применением конформной лучевой терапии

С.В. Медведев¹, М.Ю. Власова^{✉1}, Л.В. Болотина¹, А.Д. Каприн¹⁻³, Е.В. Хмелевский¹, А.Д. Зикиряходжаев^{1,2}, Ш.Г. Хакимова^{2,4}, Г.Г. Хакимова⁴, Н.М. Бычкова¹, Н.А. Зайцева¹, Э.Р. Абушова¹, С.Д. Гусева¹, Е.Д. Маслов¹

¹Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴Ташкентский педиатрический медицинский институт, Ташкент, Узбекистан

Аннотация

Несмотря на успехи в ранней диагностике рака молочной железы (РМЖ), сохраняется высокий процент больных, имеющих на момент постановки диагноза местно-распространенные стадии. Это сложная категория пациентов, лечение которых включает в себя комплексное применение различных методов противоопухолевого воздействия с существенными медико-экономическими затратами, длительным лечением и реабилитацией. Особую сложность представляет лечение в случаях прогрессирования местно-распространенных форм РМЖ. Пациенты с местно-распространенным РМЖ требуют применения мультидисциплинарного подхода. При отсутствии эффекта после неоадьювантного лекарственного лечения и невозможности выполнения хирургического вмешательства пациентам проводится лучевая терапия (ЛТ). В статье описаны особенности проведения ЛТ при прогрессирующем первично-неоперабельном РМЖ на конкретном клиническом примере. При рецидиве тройного негативного типа РМЖ пациентке проводились различные схемы лекарственного лечения с включением иммунотерапии. В связи с отсутствием эффекта от трех линий системного лекарственного лечения принято решение о проведении ЛТ. В связи с выявленным носительством мутации в гене *BRCA1* назначена таргетная терапия PARP-ингибиторами. Через 2 мес после ЛТ и 1 мес после начала таргетной терапии у пациентки отмечена полная резорбция опухолевого конгломерата на передней грудной стенке. Применение конформной ЛТ в случае рецидива заболевания и отсутствия эффекта от системного лечения позволило добиться полной резорбции экзофитной опухоли с изъязвлением и достичь ремиссии в течение последующих 6 мес.

Ключевые слова: рак молочной железы, местно-распространенный рак молочной железы, первично-неоперабельный рак молочной железы, конформная лучевая терапия, индукционная терапия, дистанционная лучевая терапия, паллиативная лучевая терапия, комплексное лечение, экзофитная опухоль, неоперабельный рак

Для цитирования: Медведев С.В., Власова М.Ю., Болотина Л.В., Каприн А.Д., Хмелевский Е.В., Зикиряходжаев А.Д., Хакимова Ш.Г., Хакимова Г.Г., Бычкова Н.М., Зайцева Н.А., Абушова Э.Р., Гусева С.Д., Маслов Е.Д. Клинический случай лечения рецидивирующего неоперабельного местно-распространенного рака молочной железы с применением конформной лучевой терапии. Современная Онкология. 2024;26(4):420–425. DOI: 10.26442/18151434.2024.4.202874

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Власова Мария Юрьевна – канд. мед. наук, врач-хирург, онколог общеклинического отделения МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: vlasova_maria2092@mail.ru

Медведев Сергей Васильевич – канд. мед. наук, врач-радиотерапевт, ст. науч. сотр. отд. лучевой терапии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Болотина Лариса Владимировна – д-р мед. наук, зав. отд.-нием химиотерапии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Каприн Андрей Дмитриевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии», зав. каф. онкологии и рентгенодиагностики им. В.П. Харченко ФГАУ ВО РУДН, ген. дир. ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Хмелевский Евгений Витальевич – д-р мед. наук, проф., врач-радиотерапевт, зав. отд. лучевой терапии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Зикиряходжаев Азизжон Дильшодович – д-р мед. наук, проф., рук. отд.-ния реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии», доц. каф. онкологии ФГАУ ВО РУДН

Хакимова Шахноз Голибовна – канд. мед. наук, ассистент каф. онкологии ФГАУ ВО РУДН, доц. каф. онкологии Ташкентского педиатрического медицинского института

Хакимова Гульноз Голибовна – канд. мед. наук, доц. каф. онкологии Ташкентского педиатрического медицинского института

✉ Maria Yu. Vlasova – Cand. Sci. (Med.), Hertsen Moscow Scientific Research Institute of Oncology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre. E-mail: vlasova_maria2092@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7502-2288

Sergey V. Medvedev – Cand. Sci. (Med.), Hertsen Moscow Scientific Research Institute of Oncology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0002-6057-1230

Larisa V. Bolotina – D. Sci. (Med.), Hertsen Moscow Scientific Research Institute of Oncology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0003-4879-2687

Andrey D. Kaprin – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Hertsen Moscow Scientific Research Institute of Oncology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia, National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0001-8784-8415

Evgeny V. Khmelevskiy – D. Sci. (Med.), Prof., Hertsen Moscow Scientific Research Institute of Oncology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0002-4880-0213

Aziz D. Zikiryakhodzhaev – D. Sci. (Med.), Prof., Hertsen Moscow Scientific Research Institute of Oncology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia. ORCID: 0000-0001-7141-2502

Shakhnoz G. Khakimova – Cand. Sci. (Med.), Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia, Tashkent Pediatric Medical Institute. ORCID: 0000-0002-9491-0413

Gulnoz G. Khakimova – Cand. Sci. (Med.), Tashkent Pediatric Medical Institute. ORCID: 0000-0002-4970-5429

A clinical case of treatment of recurrent inoperable locally advanced breast cancer using conformal radiotherapy.

Case report

Sergey V. Medvedev¹, Maria Yu. Vlasova^{✉1}, Larisa V. Bolotina¹, Andrey D. Kaprin¹⁻³, Evgeny V. Khmelevskiy¹, Aziz D. Zikiryakhodzhaev^{1,2}, Shakhnoz G. Khakimova^{2,4}, Gulnoz G. Khakimova⁴, Natalya M. Bychkova¹, Natalia A. Zaitseva¹, Elnara R. Abushova¹, Svetlana D. Guseva¹, Egor D. Maslov¹

¹Hertsen Moscow Scientific Research Institute of Oncology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia;

²Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

³National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia;

⁴Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan

Abstract

Despite advances in the early diagnosis of breast cancer (BC), the identification of locally advanced forms continues to be relevant. This is a complex category of patients whose treatment includes the complex use of various methods with significant medical and economic costs, long-term treatment and rehabilitation. A particular difficulty is the treatment in cases of progression of locally advanced forms. Patients with locally advanced BC require a multidisciplinary approach. In the absence of an effect after neoadjuvant drug treatment and the impossibility of performing surgical intervention, patients are treated with induction radiation therapy. The article describes the features of induction radiation therapy in the treatment of progression of primary inoperable BC in a specific clinical example. In case of recurrence of triple negative type of BC, the patient underwent various drug treatment regimens with the inclusion of immunotherapy. Due to the lack of effect from 3 lines of systemic drug treatment, it was decided to conduct radiation therapy. In connection with the identified carrier of a mutation in the *BRCA1* gene, targeted therapy with PARP inhibitors was prescribed. Two months after radiation therapy and 1 month after the start of targeted therapy, the patient showed complete resorption of the tumor conglomerate on the anterior chest wall. The use of conformal radiation therapy in case of recurrence of the disease and the absence of the effect of systemic treatment made it possible to completely resorb an exophytic tumor with ulceration and achieve remission within the next 6 months.

Keywords: breast cancer, locally advanced breast cancer, primary inoperable breast cancer, conformal radiation therapy, induction therapy, external beam radiation therapy, palliative radiation therapy, complex treatment, exophytic tumor, inoperable cancer

For citation: Medvedev SV, Vlasova MYu, Bolotina LV, Kaprin AD, Khmelevskiy EV, Zikiryakhodzhaev AD, Khakimova ShG, Khakimova GG, Bychkova NM, Zaitseva NA, Abushova ER, Guseva SD, Maslov ED. A clinical case of treatment of recurrent inoperable locally advanced breast cancer using conformal radiotherapy. Case report. Journal of Modern Oncology. 2024;26(4):420–425. DOI: 10.26442/18151434.2024.4.202874

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) продолжает занимать лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности женского населения от злокачественных новообразований как в России, так и в мире. В 2020 г. в Российской Федерации выявлен 64 951 случай РМЖ, а уже в 2022 г. – 75 789 случаев, причем среди них местно-распространенные формы наблюдались у 19% [1, 2].

Согласно зарубежной статистике местно-распространенные формы встречаются в 5–15% всех случаев первично выявленного РМЖ [3, 4]. По данным G. Franceschini и соавт., местно-распространенный РМЖ охватывает обширную гетерогенную группу новообразований молочной железы. В последнем пересмотре системы стадирования AJCC все опухоли III стадии (T3N1M0, T0-3N2-3M0 и T4N0-3M0) считаются местно-распространенными [4, 5]. В эту группу включаются

крупные опухоли молочной железы (>5 см в диаметре), отечно-инфильтративные формы РМЖ, опухоли с распространением на кожу или скелетные мышцы. Поражение аксиллярных и надключичных лимфатических узлов (N1–N3) наблюдается у 55–85% больных [6].

Прогноз зависит от размера опухолевого очага, степени поражения лимфатического коллектора и наличия либо отсутствия воспалительного компонента. Лечение местно-распространенного РМЖ является довольно непростой задачей и требует скоординированного междисциплинарного подхода, который должен учитывать характеристики опухоли и ответ на проводимую терапию. В зависимости от биологического типа опухоли лечение может включать в себя комбинацию химио-, иммуно-, таргетной, эндокринной терапии, лучевой терапии (ЛТ) и при достижении операбельного статуса – радикальной операции [4, 5].

Информация об авторах / Information about the authors

Бычкова Наталья Михайловна – канд. мед. наук, врач-радиотерапевт, зав. дневным стационаром отделения лучевой терапии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Зайцева Наталья Андреевна – зав. физико-техническим отделением МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Абушова Эльнара Рафиевна – врач-радиотерапевт дневного стационара отд. лучевой терапии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Гусева Светлана Дмитриевна – аспирант отд. лучевой терапии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Маслов Егор Дмитриевич – ординатор отд. лучевой терапии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Natalya M. Bychkova – Cand. Sci. (Med.), Hertsen Moscow Scientific Research Institute of Oncology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0002-5177-2612

Natalia A. Zaitseva – Department Head, Hertsen Moscow Scientific Research Institute of Oncology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0002-2764-5189

Elnara R. Abushova – radiotherapist, Hertsen Moscow Scientific Research Institute of Oncology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0009-0009-9836-1261

Svetlana D. Guseva – Graduate Student, Hertsen Moscow Scientific Research Institute of Oncology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0009-0006-2117-9865

Egor D. Maslov – Resident, Hertsen Moscow Scientific Research Institute of Oncology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0009-0001-0084-6124

Пациенты с IIIB, IIIC стадиями заболевания в зависимости от биологического типа опухоли, в том числе с изолированным ипсилатеральным поражением внутренних грудных и надключичных лимфатических узлов, неоперабельны, и их лечение необходимо начинать с неоадъювантной лекарственной терапии [5]. Ввиду неоперабельности опухоли стартовым этапом лечения является проведение индукционной лекарственной терапии. В дальнейшем пациенткам проводится loco-regionalное воздействие (операция и/или ЛТ) и при наличии показаний – адъювантная лекарственная терапия [7–12].

Из более ранних отечественных работ можно выделить исследование одного из авторов, проанализировавшего результаты лечения 525 больных РМЖ. У 438 отмечен местно-распространенный рак, а в 87 случаях наблюдался локальный и/или регионарный рецидив заболевания. У 330 пациенток проводилась пред- и послеоперационная ЛТ с операцией и неоадъювантным/адъювантным введением цитостатиков. В 80 случаях проведена радикальная (сочеталась с последующей реализацией хирургического этапа лечения), а в 28 – паллиативная химиолучевая терапия. Отмечено, что оптимальным способом лечения больных с T1-2N1M0 и T3N1-2M0 является сочетание неоадъювантной полихимиотерапии (ПХТ), радикальной мастэктомии и послеоперационной ЛТ на область грудной стенки и регионарных зон с суммарной очаговой дозой (СОД) 50–54 и 44–50 Гр соответственно. Важно отметить, что одномоментное облучение пораженной железы и регионарных зон у больных с отдаленными метастазами с разовой очаговой дозой (РОД) 2–3 Гр СОД 60–66 Гр позволяет получить устойчивый паллиативный эффект в 80% случаев [13].

Особый интерес представляет предоперационная химиолучевая терапия, создающая максимальные условия для возможности выполнения в последующем хирургического этапа. Целесообразность проведения ЛТ определяется недостаточным эффектом от системного лекарственного лечения и невозможностью выполнения хирургического вмешательства [5]. ЛТ воздействует на малодифференцированные и анаплазированные клетки, в том числе резистентные к лекарственному воздействию и являющиеся источником местного рецидива и дальнейшего прогрессирования заболевания [5, 14].

Опыт проведения предоперационной ЛТ при местно-распространенном РМЖ накоплен еще в период слабого развития системного противоопухолевого лечения, а ее сочетание с современными препаратами и их комбинациями изучено недостаточно. Согласно исследованию J. Mladenovic и соавт. от 2017 г. при назначении неоадъювантной ЛТ (45 Гр за 25 фракций с последующей локальной эскалацией дозы до 59 Гр) в комбинации с паклитакселом (30 мг/м² 3 раза в неделю) полная резорбция опухолевого очага наблюдалась в 23% случаев с улучшением общей и безрецидивной выживаемости среди пациентов независимо от ответа на проведенное лечение. Биологический тип РМЖ не учитывался в данной работе [15]. Химиотерапия (ХТ) является важнейшим компонентом в лечении местно-распространенного РМЖ. В публикации S. Aebi и соавт. отмечается, что при включении в схемы терапии таксанов наблюдаются наилучший ответ на лечение и более высокая выживаемость пациентов, чем при назначении антрациклинов [16]. У пациенток с тройным негативным РМЖ оправдано добавление к таксанам карбоплатина (исследования CALGB40603, GeparSexto). При HER2-позитивных опухолях наилучшие результаты отмечены при включении в неоадъювантные режимы двойной анти-HER2 (трастузумаб + пертузумаб) блокады. При тройном негативном типе РМЖ проведение неоадъювантной ПХТ с иммунотерапией моноклональными антителами (анти-PD-1, анти-PD-L1) значительно улучшает результативность лечения, в том числе и при местно-распространенном РМЖ. Как пембролизумаб (KEYNOTE-522), так и атезолизумаб (IMpassion030) увеличивали частоту полной или частичной резорбции опухоли в комбинации с неоадъювантной ХТ, содержащей антрациклины и таксаны. При этом пембролизумаб увеличил частоту полного ответа на 13,5%, а атезолизумаб привел к увеличению этого показателя на 17% [16, 17].

В сербском исследовании, включающем 134 пациентки с IIIB, IIIC стадиями РМЖ, сообщается о положительном эффекте предоперационной ЛТ (СОД 45 Гр за 15 фракций) в 78% случаев (без проведения неоадъювантного лекарственного лечения). После выполнения мастэктомии в 15% случаев отмечен полный патоморфоз со стороны первичного опухолевого очага [15].

C. Matuschek и соавт. поделились результатами долгосрочного наблюдения за 315 пациентками с различными формами местно-распространенного РМЖ (биологические типы РМЖ не уточняются). Наилучшие результаты отмечены при сочетанном проведении химиолучевой терапии (n=159). Общая частота полного патоморфоза после сочетанного химиолучевого лечения составила 29,2%, при этом в 50,8% стало возможным выполнение органосохраняющих операций. При наличии регионарного метастатического поражения (cN+) полный лечебный патоморфоз (pN0) отмечен у 56% больных (n=89). После проведенной неоадъювантной химиолучевой терапии в 116 из 315 (36,8%) случаев наблюдался полный патоморфологический регресс опухоли – 67% (2/3) с грацией категории опухоли T1, 42,27% (41/97) – T2, 37,96% (52/137) – T3 и 26,92% (21/78) – T4. Частота полного патоморфологического ответа в подмышечных лимфатических узлах увеличилась с 49,5% (156/315) cN0 до 68,9% (217/315) pN0 [18].

В свою очередь, в рандомизированном клиническом исследовании из Китая выявлены преимущества индукционной ЛТ в виде уменьшения выраженности побочных эффектов и более высокой выживаемости больных, чем при проведении радиотерапии после операции. Всем пациенткам (n=733) реализована комбинация дистанционной ЛТ, ХТ и органосохраняющей операции в различной последовательности. У больных с ХТ и ЛТ в неоадъювантном режиме наблюдались значительно менее выраженный болевой синдром, меньшая выраженность фиброза и более высокая удовлетворенность результатом лечения и выживаемость пациентов [19].

Однако ЛТ в неоадъювантном режиме и при лечении рецидивирующих местно-распространенных форм РМЖ недостаточно изучена в рандомизированных исследованиях. Представляется, что оптимальное использование радиотерапии заслуживает дальнейшего изучения, в частности у пациентов с опухолями, рефрактерными к системной терапии.

Мы представляем клинический случай проведения дистанционной ЛТ при лечении рецидивирующего местно-распространенного РМЖ, устойчивого к проведению различных вариантов системного лечения.

Описание клинического случая

Пациентке А. 65 лет в 2016 г. провели комбинированное лечение по поводу рака левой молочной железы IIА стадии cT2N0M0 G3, тройной негативный тип. На I этапе выполнена радикальная мастэктомия слева по Маддену. По данным планового морфологического исследования – картина инфильтративного неспецифического РМЖ низкой степени дифференцировки, без метастатического поражения регионарных лимфатических узлов. Молекулярно-биологический тип опухоли – тройной негативный (рецепторы эстрогена – 0 баллов, рецепторы прогестерона – 0 баллов, HER2/neu – 0, Ki-67 – 40%).

Вторым этапом пациентке проведена адъювантная ПХТ по схеме: паклитаксел 80 мг/м² внутривенно еженедельно 12 введений + карбоплатин AUC6 внутривенно 1 раз в 3 нед. Лечение завершено в декабре 2016 г.

В 2018 г. при контрольном обследовании выявлен рецидив заболевания в виде образования мягких тканей в области рукоятки грудины. От лечения пациентка воздержалась.

При компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки от апреля 2021 г. в области рукоятки грудины выявлен дополнительный мягкотканый конгломерат до 54,0×63,4×55,2 мм с деструкцией кости.

По данным морфологического исследования биопсийного материала определяется рост низкодифференцированной карциномы с высокой митотической активностью. Иммуногистохимически опухоль представлена тройным негативным типом РМЖ (рецепторы эстрогена – 0 баллов, рецепторы

Рис. 1. ПЭТ-КТ горизонтальная проекция от мая 2022 г. до начала лечения. Вид грудной стенки на уровне Th_{IV} позвонка.
Fig. 1. PET-CT, horizontal view dated May 2022 before the beginning of treatment. View of the chest wall at the level of the Th_{IV} vertebra.

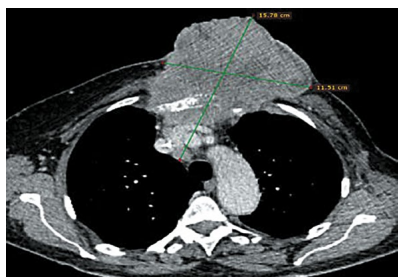


Рис. 2. Вид опухолевого образования перед началом проведения ЛТ.
Fig. 2. Type of tumor lesion before the start of radiation therapy (RT).



прогестерона – 0 баллов, HER2/neu – 0, Ki-67 – 80%; PD-L1-экспрессия в 5% клеток опухоли; IC>1%; PD-L1-статус позитивный). Молекулярно-генетическое исследование на наличие мутаций в генах BRCA1, BRCA2 на тот момент не проводилось.

В качестве 1-й линии терапии по месту жительства пациентке назначена иммунотерапия в комбинации с монокимиотерапией в неоптимальном режиме (атезолизумаб 840 мг 1 раз в 14 дней + паклитаксел 200 мг/м² 1 раз в 21 день). При контрольном обследовании через 3 мес на комбинированной позитронно-эмиссионной и рентгеновской КТ (ПЭТ-КТ) определяется отрицательная динамика в виде увеличения вторичного образования передней грудной стенки, появления внутригрудной, надключичной и подключичной лимфаденопатии.

С учетом прогрессирования после комбинированной терапии моноклиональными антителами и ХТ начата 2-я линия терапии препаратом эрибулин 1,4 мг/м² внутривенно в 1 и 8-й день каждые 3 нед.

По данным контрольной КТ органов грудной клетки от декабря 2021 г. у пациентки вновь наблюдалась отрицательная динамика в виде увеличения образования передней грудной стенки, прогрессирования внутригрудной, над- и подключичной лимфаденопатии. В верхнем отделе передней грудной стенки сохраняется многоузловое мягкотканое образование с признаками неравномерного накопления контрастного препарата размерами 121×99×102 мм (ранее – 102×97×85 мм), прорастающее в большую и малую грудные мышцы, клетчатку верхнего и среднего отделов переднего средостения.

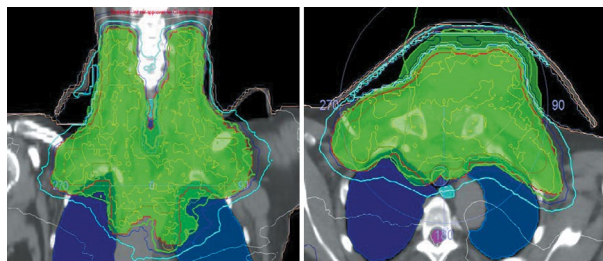
Учитывая отрицательную динамику, выполнена коррекция схемы лекарственного лечения с назначением капецитабина 2000 мг/м² в 1–14-й день, цикл 1 раз в 21 день (3-я линия).

После четырех курсов монокимиотерапии капецитабином при ПЭТ-КТ от мая 2022 г. диагностирована отрицательная динамика в виде роста опухолевых очагов: распавшийся конгломерат на передней грудной стенке до 130×90×120 мм, 18F-фтордезоксиглюкоза (18F-ФДГ) SUVmax 55,07. Отмечено распространение опухоли на рукоятку и тело грудины, с деструкцией костной структуры, инвазией в клетчатку переднего средостения до уровня яремной вырезки. Определяется опухолевое поражение паратрахеального лимфатического узла справа 19×19 мм с накоплением 18F-ФДГ SUVmax 41,68; визуализируется конгломерат парааортальных лимфатических узлов на уровне дуги аорты до 31×33 мм, с накоплением 18F-ФДГ SUVmax 43,44; лимфатические узлы на уровне плечеголовных сосудов до 8 мм с накоплением 18F-ФДГ SUVmax 20,11; единственный парастернальный левый нижний лимфатический узел до 4 мм с накоплением 18F-ФДГ SUVmax 6,97; подключичные, надключичные лимфатические узлы до 12–24 мм с накоплением 18F-ФДГ SUVmax 46,36; нижние яремные лимфатические узлы слева до 13 мм с накоплением 18F-ФДГ SUVmax 47,13 (рис. 1).

По месту жительства пациентке планировалось введение паклитаксела в комбинации с бевацизумабом, однако ХТ не проведена из-за угрозы распада и кровотечения из опухоли.

В связи с отсутствием эффекта после трех линий системного лекарственного лечения принято решение о проведении ЛТ.

Рис. 3. Дозное распределение в объеме облучения (в процентах указана 95 и 80% изодозная кривая).
Fig. 3. Dose distribution in the irradiation volume (95% and 80% of the isodose curve are indicated in percentage).



При осмотре опухоль определялась как объемный экзо-эндофитный конгломерат с изъязвленной поверхностью, признаками распада и кровотечения (рис. 2). В связи с анемией 4-й степени неоднократно проводилась гемотрансфузия.

В отдел лучевой терапии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» с 14 по 20 июня 2022 г. по витальным показаниям проведен курс конформной дистанционной ЛТ на ускорителе электронов Elektra Infinity. В область gross tumor volume (GTV) вошли все определяемые опухолевые очаги по данным ПЭТ-КТ: узел передней грудной стенки в области грудины с мягкотканым компонентом, рукоятка и тело грудины, клетчатка переднего средостения, паратрахеальный лимфатический узел справа; конгломерат парааортальных лимфатических узлов на уровне дуги аорты, лимфатические узлы шеи, надподключичной области с обеих сторон, clinical tumor volume (CTV): GTV + 10 мм. Planned tumor volume (PTV) сформирована с отступом краниокаудально 12 мм, 10 мм в остальных направлениях от CTV. РОД – 6 Гр 5 раз в неделю, СОД – 30 Гр. Биологическая эквивалентная доза (EDQ2), рассчитываемая на основе LQ-модели, в данном случае составила 54 и Гр при $\alpha/\beta=3$.

На рис. 3 отражено дозное распределение в облучаемом объеме.

Получено хорошее дозное покрытие:

- GTV – 100% доза покрывает 100% объема;
- CTV – 95% доза покрывает 95% объема;
- PTV – 95% доза покрывает 95% объема.

Толерантные дозы на критические органы не превышают допустимых по QUANTEC.

Положительный эффект зафиксирован к моменту окончания ЛТ в виде частичной регрессии первичной опухоли более 50% и отсутствия эпизодов кровотечения (рис. 4, 5, а).

В связи с выявленной мутацией в гене BRCA1 через 1 мес после проведения радиотерапии пациентке рекомендована таргетная терапия PARP-ингибиторами (олапариб).

Через 2 мес после ЛТ и 1 мес после начала таргетной терапии отмечена полная резорбция опухолевого конгломерата на передней грудной стенке (рис. 5, б).

Рис. 4. Картина КТ грудной клетки после ЛТ. Размеры опухолевых узлов обозначены зелеными линиями: *a* – вид грудной стенки на уровне Th₄ позвонка; *b* – вид грудной стенки на уровне Th₁₀ позвонка.
Fig. 4. CT scan of the chest after RT. The dimensions of the tumor nodes are indicated by green lines: *a* – view of the chest wall at the level of the Th₄ vertebra; *b* – view of the chest wall at the level of the Th₁₀ vertebra.

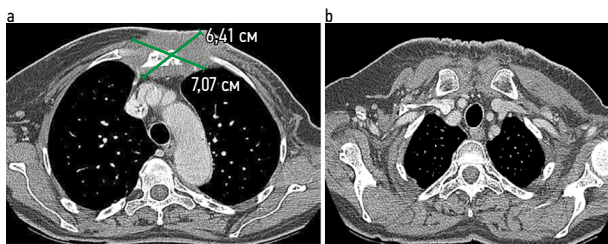
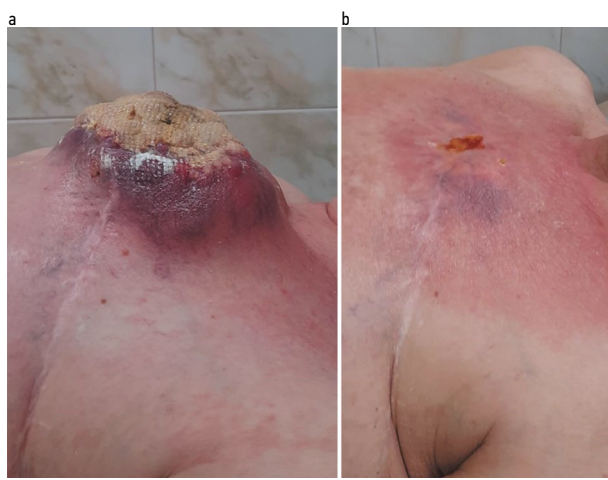


Рис. 5. Вид пациентки: *a* – после завершения курса ЛТ; *b* – через 2 мес после ЛТ и 1 мес после начала таргетной терапии.
Fig. 5. View of the patient: *a* – after completion of the RT course; *b* – 2 months after RT and 1 month after the start of targeted therapy.



Однако с ноября 2022 г. – через 4 мес после начала таргетной терапии олапарибом – вновь отмечена отрицательная динамика в виде появления новых очагов: 7 очагов от 3 до 8 мм в мягких тканях передней грудной стенки в зоне прямой мышцы живота слева, подмышечной области справа до 20 мм, SUVmax 31 (рис. 6).

В связи с отсутствием других проявлений заболевания принято решение продолжить прием олапариба и выполнить трепан-биопсию лимфатического узла правой аксиллярной области с гистологическим и иммуногистохимическим исследованием. По результатам морфологического исследования: инвазивный неспецифицированный РМЖ 3-й степени злокачественности, тройной негативный тип, Ki-67 – 80%.

Учитывая выраженный положительный эффект от ранее проведенной ЛТ, появление ограниченного числа новых очагов, с 29.11.2022 по 05.12.2022 проведен паллиативный курс конформной дистанционной ЛТ на ускорителе электронов Elekta Infinity. В область облучения вошел опухолевый конгломерат правой аксиллярной области, РОД – 6 Гр ежедневно 5 раз в неделю, СОД – 30 Гр (EDQ2 – 54 и Гр, при $\alpha/\beta=3$). Дозное распределение в зоне мишени отражено на рис. 7.

Через 3 мес после завершения ЛТ зафиксирована выраженная положительная динамика в виде уменьшения размера метастатически измененного аксиллярного лимфатического узла справа до 6 мм (ранее 20 мм), с накоплением 18F-ФДГ SUVmax 1,86 (ранее 31,29).

Учитывая биологический тип опухоли, варианты ранее проведенного лечения, рекомендована лекарственная терапия с использованием таксанов и бевацизумаба (паклитаксел 90 мг/м² внутривенно в 1, 8, 15-й день + бевацизумаб 10 мг/кг внутривенно в 1 и 15-й день каждые 28 дней или 15 мг/кг каждый 21-й день до прогрессирования или неприемлемой токсичности).

Рис. 6. Метастатический лимфатический узел в правой аксиллярной области по данным ПЭТ-КТ от ноября 2022 г.
Fig. 6. Metastatic lymph node in the right axillary region according to PET-CT dated November 2022.

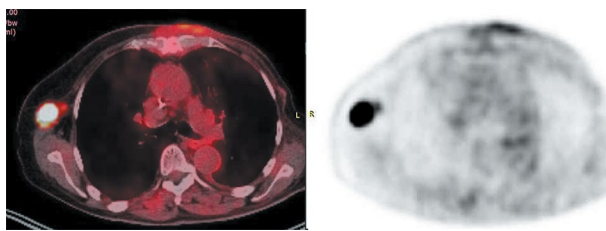


Рис. 7. Дозное распределение в области облучения. Красной линией указана мишень GTV – лимфатический узел в правой аксиллярной области; зеленая линия – CTV – с отступом от GTV на 10 мм; желтая линия – PTV – с отступом краниокаудально 12 мм, 10 мм во всех остальных направлениях от CTV с учетом границ критических структур.
Fig. 7. Dose distribution in the irradiation area. The red line indicates the GTV target – the lymph node in the right axillary region; the green line indicates CTV at a distance of 10 mm from GTV; and the yellow line indicates PTV with a craniocaudal distance of 12 mm and 10 mm in all other directions from CTV, taking into account the boundaries of critical structures.

Красной линией указана мишень GTV – лимфатический узел в правой аксиллярной области; зеленая линия – CTV – с отступом от GTV на 10 мм; желтая линия – PTV – с отступом краниокаудально 12 мм, 10 мм во всех остальных направлениях от CTV с учетом границ критических структур.

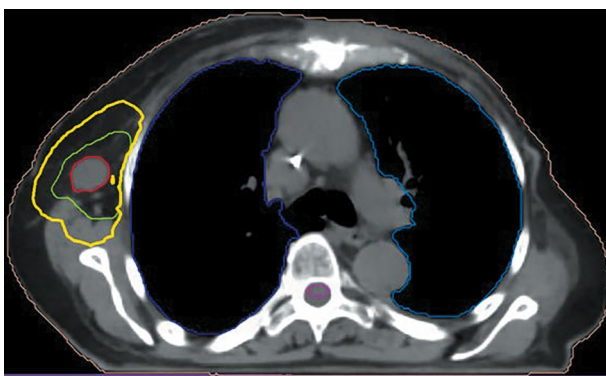
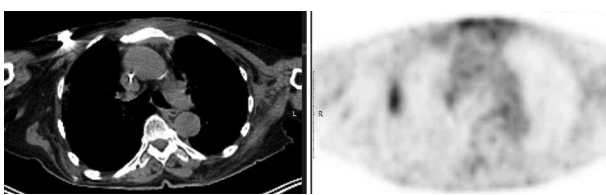


Рис. 8. ПЭТ-КТ от 07.03.2023, через 3 мес после завершения ЛТ, полная регрессия метастатического лимфатического узла в правой аксиллярной области.
Fig. 8. PET-CT dated 07.03.2023, 3 months after completion of RT; complete regression of the metastatic lymph node in the right axillary region.



Через 2 мес после проведенного лечения у пациентки определялось прогрессирование заболевания: появление новых очагов и увеличение ранее определившихся очагов в мягких тканях передней грудной стенки ниже границы проведенной ранее ЛТ максимальным размером до 20 мм (ранее 3–8 мм) с накоплением 18F-ФДГ SUVmax 27,01 (ранее 12,22), увеличение прекардиальных лимфоузлов до 11 мм (ранее 7 мм) с накоплением 18F-ФДГ SUVmax 27,80 (ранее 23,42), увеличение образования в области прямой мышцы живота слева до 17×15 мм (ранее 4 мм), с накоплением 18F-ФДГ SUVmax 16,63 (ранее 4,17); рис. 8.

В связи с характером прогрессирования заболевания проведение дополнительной ЛТ признано нецелесообразным. В то же время состояние пациентки оценивается как удовлетворительное, ECOG 1, индекс Карновского 80. Несмотря на наличие ряда неблагоприятных факторов, у нее отсутствует поражение висцеральных органов и сохраняются резервы для проведения лекарственной терапии, в частности, принимая во внимание общее состояние, позволяющее перенести комбинированный режим лечения, а также наличие мутации

BRCA1, рекомендовано применение антрациклинсодержащей или возврат к платиносодержащей схеме ХТ.

Заключение

При отсутствии эффекта от лекарственной терапии у больных местно-распространенным первично-неоперабельным РМЖ, в том числе при наличии рецидива заболевания с поражением мягких тканей передней грудной стенки, оправдано назначение дистанционной ЛТ, в том числе в сочетании с системным лечением. Подведение дозы 54 иГр позволяет рассчитывать на достижение длительной ремиссии даже в случае массивных поражений, сопровождающихся распадом и кровотечениями.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы

в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациентка подписала форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021 [Zlokachestvennyye novoobrazovaniia v Rossii v 2020 godu (zabolevaemost' i smernost'). Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, GV Petrovoi. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2021 (in Russian)].
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022 [Sostoiannie onkologicheskoi pomoshchi naseleniiu Rossii v 2023 godu. Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, AO Shakhzadovoi. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2022 (in Russian)].
3. National Comprehensive Cancer Network. Breast cancer (version 3.2021). 2021. Available at: [https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/Accessed: 12.12.2023) Accessed: 12.12.2023.
4. Franceschini G, Terribile D, Fabbri C, et al. Management of locally advanced breast cancer. Mini-review. *Minerva Chirurgica*. 2007;62(4):249-55.
5. Сарибекян Э.К., Медведев С.В., Власова М.Ю., и др. Клинический случай комплексного лечения первично-неоперабельного местно-распространенного рака молочной железы с применением конформной лучевой терапии. *Радиация и риск*. 2020;29(3):79-87 [Saribekyan EK, Medvedev SV, Vlasova MYU, et al. Klinicheskii sluchai kompleksnogo lecheniia pervichno-neoperabel'nogo mestno-rasprostrannennogo raka molochnoi zhelezy s primeneniem konformnoi luchevoi terapii. *Radiatsiia i Risk*. 2020;29(3):79-87 (in Russian)]. DOI:10.21870/0131-3878-2020-29-3-79-87
6. Curigliano G, Criscitiello C, Esposito A, et al. Best management of locally advanced inoperable breast cancer. *Eur J Cancer*. 2013;11(2):289-90. DOI:10.1016/j.ejcsup.2013.07.052
7. Kaidar-Person O, Kuten A, Belkacemi Y. Primary systemic therapy and whole breast irradiation for locally advanced breast cancer: a systematic review. *Crit Rev Oncol/Hematol*. 2014;92(2):143-52. DOI:10.1016/j.critrevonc.2014.04.005
8. Matuschek C, Nestle-Kraemling C, Haussmann J. Long-term cosmetic outcome after preoperative radio-/chemotherapy in locally advanced breast cancer patients. *Strahlentherapie Und Onkologie*. 2019;195(7):615-28. DOI:10.1007/s00066-019-01473-2
9. Roth SL, Audretsch W, Bojar H, et al. Retrospective study of neoadjuvant versus adjuvant radiochemotherapy in locally advanced noninflammatory breast cancer: survival advantage in cT2 category by neoadjuvant radiochemotherapy. *Strahlentherapie Und Onkologie*. 2010;186(6):299-306. DOI:10.1007/s00066-010-2143-0
10. Артамонова Е.В. Общие принципы лекарственного лечения первично-операбельного и местно-распространенного рака молочной железы. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2009;(3-4):29-33 [Artamonova EV. General principles of drug treatment for primary operable and locally advanced breast cancer. *Tumors of Female Reproductive System*. 2009;(3-4):29-33 (in Russian)].
11. Портной С.М. Роль хирургического метода в лечении местно-распространенного и диссеминированного рака молочной железы. *Практическая онкология*. 2000;1(2):57-60 [Portnoi SM. Rol' khirurgicheskogo metoda v lechenii mestno-rasprostrannennogo i disseminirovannogo raka molochnoi zhelezy. *Prakticheskaiia Onkologia*. 2000;1(2):57-60 (in Russian)].
12. Хакимов Г.А., Шаюсупов Н.Р., Мирюсупова Г.Ф. Опыт лечения больных местно-распространенным раком молочной железы. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2009;1(2):27-9 [Khakimov GA, Shayusupov NR, Miryusupova GF. Experience in treating patients with locally advanced breast cancer. *Tumors of Female Reproductive System*. 2009;1(2):27-9 (in Russian)].
13. Хмелевский Е.В. Современная лучевая терапия в лечении местно-распространенного и рецидивирующего рака молочной железы: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1997; с. 34 [Khmelevskii EV. Sovremennaiia luchevoiia terapiia v lechenii mestno-rasprostrannennogo i retsidiviruiushchego raka molochnoi zhelezy: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Moscow, 1997; p. 34 (in Russian)].
14. Слонимская Е., Мусабаева Л., Жогина Ж. Комплексная терапия местно-распространенного рака молочной железы с применением нейтронно-фотонной терапии. *Сибирский онкологический журнал*. 2002;2:21-6 [Slonimskaia E, Musabaieva L, Zhogina ZH. Kompleksnaia terapiia mestno-rasprostrannennogo raka molochnoi zhelezy s primeneniem neytronno-fotonnoi terapii. *Sibirskii Onkologicheskii Zhurnal*. 2002;2:21-26 (in Russian)].
15. Mladenovic J, Susnjari S, Tanic M, et al. Tumor response and patient outcome after preoperative radiotherapy in locally advanced non-inflammatory breast cancer patients. *J BUON*. 2017;22(2):325-33.
16. Aebi S, Karlsson P, Wapnir IL. Locally advanced breast cancer. *Breast*. 2022;62 Suppl. 1(Suppl. 1):S58-62. DOI:10.1016/j.breast.2021.12.011
17. Mittendorf EA, Zhang H, Barrios CH, et al. Neoadjuvant atezolizumab in combination with sequential nab-paclitaxel and anthracycline-based chemotherapy versus placebo and chemotherapy in patients with early-stage triple-negative breast cancer (IMpassion031): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;396(10257):1090-100.
18. Matuschek C, Bölke E, Roth S, et al. Long-term outcome after neoadjuvant radiochemotherapy in locally advanced noninflammatory breast cancer and predictive factors for a pathologic complete remission. *Strahlenther Onkol*. 2012;188:777-81.
19. Xu Yu, Hu X, Zhou L, et al. Effect of sequencing of preoperative systemic therapy on patients with locally advanced breast cancer. *Breast J*. 2020;26(10):1987-94. DOI:10.1111/tbj.14017

Статья поступила в редакцию / The article received: 31.01.2024

Статья принята к печати / The article accepted for publication: 07.12.2024

Прогностическая значимость экспрессии рецепторов андрогенов при трижды негативном раке молочной железы

И.С. Панченко^{1,2}, С.В. Панченко^{1,2}, М.Г. Шарафутдинов¹, В.В. Родионов³, В.В. Кометова³, О.В. Бурменская³

¹ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», Ульяновск, Россия;

²ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», Ульяновск, Россия;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Обсуждение. Определение экспрессии рецепторов андрогенов (АР) при трижды негативном раке молочной железы (ТНРМЖ) является перспективной задачей онкологии.

Цель. Выявить корреляцию экспрессии АР с клиническими и генетическими характеристиками опухоли и прогнозом заболевания.

Материалы и методы. В исследование вошли 246 человек с ТНРМЖ, проходивших лечение в ГУЗ ОКОД (г. Ульяновск) и ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» (г. Москва) в период с 2014 по 2024 г. У всех пациентов определяли степень экспрессии АР иммуногистохимическим методом. Анализировали клинические (возраст, размер первичной опухоли, число пораженных регионарных лимфатических узлов, значение суммарного балла злокачественности) и генетические (уровень экспрессии 44 различных генов, выраженных в ln-шкале) параметры опухоли. Для оценки взаимосвязи между экспрессией АР и клинико-генетическими параметрами использовали параметрические (t-критерий Стьюдента) и непараметрические (однофакторный дисперсионный анализ) методы статистики. Для определения прогноза проводили анализ общей выживаемости с помощью построения кривых Каплана–Мейера.

Результаты. При сравнении кривых выживаемости использовался лог-ранговый критерий. Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Экспрессия АР ассоциируется с пожилым возрастом, метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов, с экспрессией *CTSL2*, *AURKA*, *KRT5*, *CCND1*, *BCL2*, *FGFR4*, *TMEM45A*, *MIK167*, *MYBL2*, *CDKN2A*, *FOXAI*, *SFRP1*, *PTEN*, *CD68*, *EMSY*, *GATA3*, *EXO1*, *PPP2R2A*, *TPX2*, *PAK1*, *PTTG1*, *UBE2T*, *KIF14*, *CCNB1*, *BAG1*, *TMEM45B*, *MYC*, *MIA*, *BIRC5*, *PD-L1*, *TRAC*, *ZNF703*, *TYMS*, *CCNE*, *ANLN* и неблагоприятным отдаленным прогнозом при ТНРМЖ.

Заключение. ТНРМЖ с наличием экспрессии АР является неоднородным подтипом. Он ассоциируется с пожилым возрастом, метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов, а также экспрессией большого числа генов. Согласно нашим данным экспрессия АР при ТНРМЖ ассоциируется с неблагоприятным отдаленным прогнозом данной категории пациентов.

Ключевые слова: рецепторы андрогенов, трижды негативный рак молочной железы

Для цитирования: Панченко И.С., Панченко С.В., Шарафутдинов М.Г., Родионов В.В., Кометова В.В., Бурменская О.В. Прогностическая значимость экспрессии рецепторов андрогенов при трижды негативном раке молочной железы. Современная Онкология. 2024;26(4):426–430. DOI: 10.26442/18151434.2024.4.202919

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

Определение экспрессии рецепторов андрогенов (АР) и связанных с ними сигнальных путей является перспективной задачей онкологов, занимающихся лечением трижды негативного рака молочной железы (ТНРМЖ). Данный подтип опухолей характеризуется крайне неблагоприятным прогнозом и частым метастазированием в легкие, печень, головной мозг и костную систему [1, 2]. В основе прогрессирования ТНРМЖ могут лежать различные молекулярные механизмы, изучение которых представляет собой актуальную научную задачу [3]. Одним из наиболее противоречивых прогностических параметров для ТНРМЖ, по нашему мнению, являются АР. Изучить экспрессию АР в опухоли возможно с помощью иммуногистохимического (ИГХ)-исследования [4] и данных молекулярно-генетического исследования [5]. По мнению одних исследователей – это

фактор благоприятного прогноза [6], по мнению других – наоборот [7]. АР могут рассматриваться как дополнительная мишень в лечении ТНРМЖ [8]. Таким образом, мы можем констатировать, что изучение экспрессии АР при ТНРМЖ является важным уточняющим методом диагностики, так как помогает предсказывать прогноз заболевания.

Цель исследования – определить зависимость степени экспрессии АР от различных клинических и молекулярно-генетических характеристик: возраста, размера первичного опухолевого очага, значения суммарного балла злокачественности (СБЗ), числа метастатических лимфоузлов (ЛУ), уровня экспрессии 44 генов.

Материалы и методы

Исследование выполнено на базе кафедры онкологии и лучевой диагностики им. О.П. Модникова медицинского

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Панченко Иван Сергеевич** – ассистент каф., врач – хирург-онколог каф. онкологии и лучевой диагностики им. О.П. Модникова медицинского фак-та им. Т.З. Биктимирова ФГБОУ ВО УлГУ, врач-хирург, онколог хирургического отделения опухолей молочной железы и кожи ГУЗ ОКОД. E-mail: pan91ch@yandex.ru; SPIN-код: 3171-5174

Панченко Сергей Викторович – канд. мед. наук, доц. каф. онкологии и лучевой диагностики им. О.П. Модникова медицинского фак-та им. Т.З. Биктимирова ФГБОУ ВО УлГУ, зам. глав. врача по медицинской части ГУЗ ОКОД. SPIN-код: 6140-6733

Шарафутдинов Марат Гакифович – канд. мед. наук, зав. каф. онкологии и лучевой диагностики им. О.П. Модникова медицинского фак-та им. Т.З. Биктимирова ФГБОУ ВО УлГУ. SPIN-код: 4904-0615

✉ **Ivan S. Panchenko** – Assistant, Ulyanovsk State University, Regional Clinical Oncologic Dispensary. E-mail: pan91ch@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7923-4317

Sergei V. Panchenko – Cand. Sci. (Med.), Ulyanovsk State University, Regional Clinical Oncologic Dispensary. Scopus Author ID: 1062292; ORCID: 0000-0002-9006-2023

Marat G. Sharafutdinov – Cand. Sci. (Med.), Ulyanovsk State University. Scopus Author ID: 130608; ORCID: 0000-0002-8782-4111

Prognostic significance of androgen receptor expression in triple-negative breast cancer

Ivan S. Panchenko^{1,2}, Sergei V. Panchenko^{1,2}, Marat G. Sharafutdinov¹, Valerii V. Rodionov³, Vlada V. Kometova³, Olga V. Burmenskaya³

¹Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia;

²Regional Clinical Oncologic Dispensary, Ulyanovsk, Russia;

³Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

Abstract

Background. Determining androgen receptor (AR) expression in triple-negative breast cancer (TNBC) is a promising tool in oncology.

Aim. To identify the correlation of AR expression with the clinical and genetic characteristics of the tumor and the disease prognosis.

Materials and methods. The study included 246 subjects with TNBC treated at Ulyanovsk Regional Oncological Clinical Dispensary and Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology, and Perinatology (Moscow) from 2014 to 2024. The AR expression was determined by immunohistochemical method in all patients. Clinical (age, primary tumor size, number of regional lymph nodes affected, total malignancy score) and genetic (expression level of 44 genes expressed on the ln-scale) tumor parameters were analyzed. Parametric (Student's t-test) and non-parametric (one-way ANOVA) statistical methods were used to evaluate the relationship between AR expression and clinical genetic parameters. An overall survival analysis was performed using Kaplan–Meier curves to determine the prognosis.

Results. A log-rank test was used when comparing survival curves. Differences between groups were considered statistically significant at $p < 0.05$. AR expression is associated with elderly age, metastatic lesions of regional lymph nodes, with the expression of *CTSL2*, *AURKA*, *KRT5*, *CCND1*, *BCL2*, *FGFR4*, *TMEM45A*, *MiK167*, *MYBL2*, *CDKN2A*, *FOXAI*, *SFRP1*, *PTEN*, *CD68*, *EMSY*, *GATA3*, *EXO1*, *PPP2R2A*, *TPX2*, *PAK1*, *PTTG1*, *UBE2T*, *KIF14*, *CCNB1*, *BAG1*, *TMEM45B*, *MYC*, *MIA*, *BIRC5*, *PD-L1*, *TRAC*, *ZNF703*, *TYMS*, *CCNE*, *ANLN* and poor long-term prognosis in TNBC.

Conclusion. TNBC with AR expression is a heterogeneous subtype. It is associated with advanced age, metastatic involvement of regional lymph nodes, and expression of a large number of genes. According to our data, AR expression in TNBC is associated with unfavorable long-term prognosis of this category of patients.

Keywords: androgen receptors, triple-negative breast cancer

For citation: Panchenko IS, Panchenko SV, Sharafutdinov MG, Rodionov VV, Kometova VV, Burmenskaya OV. Prognostic significance of androgen receptor expression in triple-negative breast cancer. Journal of Modern Oncology. 2024;26(4):426–430. DOI: 10.26442/18151434.2024.4.202919

факультета им. Т.З. Биктимирова Института медицины, экологии и физической культуры ФГБОУ ВО УлГУ и ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». В исследование включены 246 пациентов с ТНРМЖ. Период исследования: 2014–2024 гг. Критерий включения: наличие морфологически подтвержденного ТНРМЖ по данным ИГХ-исследования T0-4, N0-3, M0-1 стадий. Всем пациентам проводилось клиническое обследование в соответствии с существующими клиническими рекомендациями.

Средний возраст пациентов составил 57,76 года (95% доверительный интервал – ДИ 56,28–59,25). Средние показатели длины опухолевого узла составили 28,26 мм (95% ДИ 26,41–30,11), ширины – 22,34 мм (95% ДИ 20,67–24,08). СБЗ, предложенный в 2009 г. морфологами ГУЗ ОКОД (г. Ульяновск), – морфологический критерий, способный прогнозировать течение инфильтрирующего рака молочной железы. Он складывается из нескольких морфологических параметров: степени дифференцировки опухоли, клеточного полиморфизма, митотической активности опухолевых клеток, характера инвазивного роста, степени лимфогистиоцитарной инфильтрации, наличия опухолевых эмболов в сосудах стромы*. Среднее значение СБЗ в нашей выборке составило 14,27 балла (95% ДИ

Таблица 1. Распределение пациенток по степени экспрессии АР
Table 1. The distribution of patients by the degree of AR expression

Степень экспрессии АР	Абс.	%
Отсутствует/Слабая	204	83
Умеренная/Высокая	42	17

13,96–14,58). Число метастатически измененных ЛУ по данным операционного материала составило в среднем 1,02 (95% ДИ 0,71–1,32).

В зависимости от степени экспрессии АР все пациенты распределены на 2 группы: 1-я группа – с отсутствием/слабой экспрессией АР; 2-я группа – с умеренной/высокой степенью экспрессии АР. Степень экспрессии АР определялась на основании ранее разработанной методики с использованием данных ИГХ-исследования [9]. Для определения экспрессии АР использовали антитело к АР (клон АЕ441, ДАКО, концентрированные мышиные моноклональные антитела, рабочее разведение 1:50). Случаями с положительной экспрессией считали образцы с $\geq 10\%$ позитивно окрашенных клеток, АР-негативные опухоли определялись при наличии слабого

*Кометова В.В., Занкин В.В., Хайруллин Р.М., Родионов В.В. Способ прогнозирования пятилетней выживаемости пациенток с инфильтрирующим раком молочной железы путем определения суммарного балла злокачественности. Патент России №2547561, 2015. Бюл. №10.

Информация об авторах / Information about the authors

Родионов Валерий Витальевич – д-р мед. наук, зав. отд-нием патологии молочной железы ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». SPIN-код: 2716-7193

Кометова Влада Владимировна – канд. мед. наук, зав. отд-нием онкологической патологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». SPIN-код: 2390-4253; Researcher ID: AAH-4161-2020

Бурменская Ольга Владимировна – д-р биол. наук, зав. лаб. онкологической генетики ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». SPIN-код: 7771-6064

Valerii V. Rodionov – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. Scopus Author ID: 130606; ORCID: 0000-0003-0096-7126

Vlada V. Kometova – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. ORCID: 0000-0001-9666-6875

Olga V. Burmenskaya – D. Sci. (Biol.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. Scopus Author ID: 282582; ORCID: 0000-0003-2842-3980

мембранного и цитоплазматического окрашивания менее чем в 10% опухолевых клеток (табл. 1).

У всех пациенток с наличием экспрессии АР определяли 3 степени экспрессии: 0 баллов – отсутствие экспрессии, 1 балл – слабая, 2 балла – умеренная, 3 балла – высокая.

Оценивался уровень экспрессии 44 различных генов, выраженный в ln-шкале. В генетическую панель включены следующие гены: гены рецепторов гормонов (*ESR1*, *PGR*), группа генов рецепторов ростовых факторов (*ERBB2*, *GRB7*, *EGFR*, *FGFR4*), группа генов, регулирующих пролиферацию, митоз, формирование веретена деления и регуляцию клеточного цикла (*MKI67*, *MYBL2*, *CCNB1*, *AURKA*, *BIRC5*, *MYC*, *CCND1*, *CCNE1*, *CDKN2A*, *KIF14*, *PPP2R2A*, *PTTG1*, *SFRP1*, *TMEM45B*, *TMEM45A*, *TPX2*), группа генов, регулирующих миграцию клеток, инвазию, организацию цитоскелета (*MMP11*, *CTSL2*, *EMSY*, *PAK1*, *ANLN*), гены апоптоза (*BCL2*, *BAG1*, *PTEN*), группа генов, регулирующих репликацию и репарацию ДНК (*TYMS*, *EXO1*, *UBE2T*, *TPT1*), маркеры дифференцировки клеток и коэкспрессированные с ними гены (*SCGB2A2*, *KRT5*, *MIA*), факторы транскрипции (*GATA3*, *FOXA1*, *ZNF703*, *NAT1*), гены иммунной системы (*CD68*, *TRAC*, *PD-L1*).

Методика молекулярно-генетического исследования заключалась в предварительном выделении РНК с последующей амплификацией комплементарной ДНК (кДНК) опухолевых образцов в режиме реального времени методом мультиплексной полимеразной цепной реакции. Для проведения молекулярно-генетического исследования парафиновые срезы толщиной 4,5 мкм в количестве 3 штук помещали в сухие пластиковые пробирки объемом 1,5 мл. Перед выделением тотальной РНК проводили предварительную изоляцию парафина и обработку образцов протеиназой К с помощью набора реагентов «Проба-ПК», далее использовали наборы реагентов для выделения РНК «Проба НК-плюс», предусматривающие спиртовое осаждение нуклеиновых кислот. Полученные препараты РНК сразу использовали для постановки реакции обратной транскрипции (синтез кДНК из РНК). Амплификацию кДНК осуществляли в режиме реального времени с измерением уровня флуоресценции по каналам FAM и Cy5 (мультиплексная полимеразная цепная реакция) с использованием детектирующих амплификаторов «ДТпрайм» (приборное обеспечение и наборы производства ООО «НПФ ДНК-Технология», Россия). После завершения амплификации уровень представленности транскриптов рассчитывали методом сравнения индикаторных циклов (метод ΔCq) с нормировкой относительно референсных генов *B2M*, *GUSB*, *HPRT1*.

Для определения прогностической значимости анализируемых групп проводили анализ общей выживаемости с помощью построения кривых Каплана–Мейера. При сравнении кривых выживаемости использовался лонг-ранговый критерий. Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

На все исследования получено разрешение этической комиссии ФГБОУ ВО УлГУ (протокол №12 от 23.12.2017).

В качестве статистического инструмента использовали программу IBM SPSS Statistics for Windows, version 20.0.

Результаты

На основании полученных данных только переменные «возраст» и «число метастатических регионарных ЛУ» продемонстрировали статистически значимую корреляцию с экспрессией АР ($p < 0,05$). Продemonстрировано, что пациентки с «умеренной/сильной экспрессией АР» были старше и чаще имели поражение регионарного лимфатического коллектора по сравнению с пациентками из группы «отсутствие/слабая экспрессия АР» (табл. 2).

После проверки распределения генов по критерию нормальности (критерий Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса) оказалось, что 9 из 44 генов имели нормальное распределение ($p > 0,05$), а 35 – распределение генов, отличное от нормы ($p < 0,05$).

Соответственно, для поиска зависимостей между уровнем экспрессии АР и генами использовали t-критерий Стьюдента

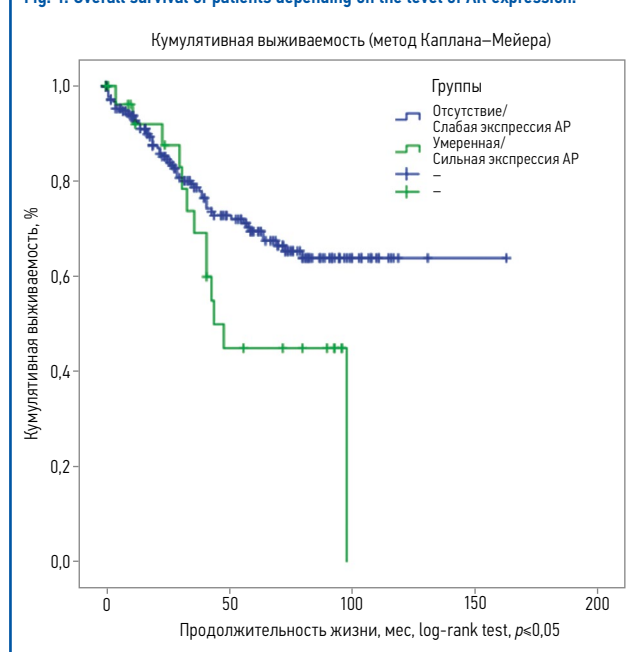
Таблица 2. Различия между группами в зависимости от значений клинических факторов
Table 2. Differences between groups depending on the values of clinical factors

Показатель	Уровень экспрессии АР				p
	отсутствие/слабая экспрессия		умеренная/высокая экспрессия		
	M±m	95% ДИ	M±m	95% ДИ	
Возраст, полных лет	56,91±0,8	55,33–58,49	64,39±1,84	60,61–68,18	0,002*
Длина узла, мм	28,64±1,03	26,61–30,69	25,28±1,82	21,53–29,03	0,257
Ширина узла, мм	22,63±0,93	20,80–24,73	20,03±1,60	16,74–23,33	0,329
СБЗ, баллы	14,28±0,15	13,97–14,59	14,18±0,61	12,92–15,44	0,839
Число метастатических ЛУ	0,84±0,14	0,56–1,13	2,36±0,77	0,78–3,93	0,002*

*Здесь и далее в табл. 3: различия показателей статистически значимы (p<0.05).

*Здесь и далее в табл. 3: различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Рис. 1. Общая выживаемость пациенток в зависимости от уровня экспрессии АР.
Fig. 1. Overall survival of patients depending on the level of AR expression.



(*ERBB2*, *CTSL2*, *AURKA*, *KRT5*, *CCND1*, *BCL2*, *SCGB2A2*, *FGFR4*, *TMEM45A*) и однофакторный дисперсионный анализ (*ESR1*, *PGR*, *GRB7*, *MKI67*, *MYBL2*, *CDKN2A*, *FOXA1*, *SFRP1*, *NAT1*, *PTEN*, *CD68*, *EMSY*, *GATA3*, *EXO1*, *PPP2R2A*, *TPX2*, *PAK1*, *PTTG1*, *UBE2T*, *KIF14*, *CCNB1*, *MMP11*, *BAG1*, *EGFR*, *TMEM45B*, *MYC*, *MIA*, *BIRC5*, *PD-L1*, *TRAC*, *ZNF703*, *TYMS*, *CCNE1*, *TPT1*, *ANLN*); табл. 3.

Из проанализированных 44 генов только 9 не ассоциировались ($p > 0,05$) со статусом АР: *ERBB2*, *SCGB2A2*, *ESR1*, *PGR*, *GRB7*, *NAT1*, *MMP11*, *EGFR*, *TPT1*.

Анализ выживаемости выполнен на 13.03.2024. Медиана времени наблюдения за пациентами составила $44 \pm 5,05$ мес (95 ДИ 34,1–53,9 мес). Всего в исследовании зарегистрировано 68 летальных случаев. При построении кривых Каплана–Мейера группы пациентов статистически значимо различались – log-rank test $p \leq 0,05$ (рис. 1).

Мы можем видеть на рис. 1, что показатели общей выживаемости оказались выше в группе пациенток с отсутствием/слабой экспрессией АР, в то время как пациентки с умеренной/сильной экспрессией демонстрировали худшие показатели выживаемости.

Таблица 3. Различия между группами в зависимости от значений различных генов
Table 3. Differences between groups depending on the values of different genes

Показатель		Уровень экспрессии AP		p
		отсутствие/ слабая экспрессия	умеренная/ высокая экспрессия	
		M±m	M±m	
Нормально распределенные гены	ERBB2	-1,50±0,06	-1,18±0,16	0,105
	CTSL2	-2,90±0,07	-4,28±0,16	0,001*
	AURKA	-3,99±0,05	-4,80±0,18	0,001*
	KRT5	-3,11±0,13	-4,77±0,52	0,001*
	CCND1	-1,10±0,71	-1,15±0,17	0,001*
	BCL2	-4,19±0,72	-4,72±0,17	0,014*
	SCGB2A2	-4,54±0,23	-3,29±0,65	0,065
	FGFR4	-4,82±0,80	-3,80±0,27	0,001*
	TMEM45A	-3,35±0,82	-3,91±0,20	0,013*
Распределение генов, отличное от нормы	ESR1	-4,24±0,93	-3,90±0,27	0,22
	PGR	-6,28±0,08	-6,41±0,25	0,624
	GRB7	-2,44±0,06	-2,60±0,20	0,41
	MiK167	-2,69±0,61	-4,18±0,24	0,001*
	MYBL2	-1,67±0,55	-2,65±0,19	0,001*
	CDKN2A	-1,24±0,91	-2,38±0,21	0,001*
	FOXA1	-4,44±0,13	-1,69±0,23	0,001*
	SFRP1	-2,24±0,11	-4,15±0,32	0,001*
	NAT1	-6,02±0,07	-6,13±0,20	0,608
	PTEN	-2,49±0,48	-2,80±0,13	0,019*
	CD68	-1,54±0,40	-2,03±0,13	0,001*
	EMSY	-3,24±0,44	-3,68±0,14	0,001*
	GATA3	-4,22±0,84	-3,60±0,21	0,011*
	EXO1	-4,35±0,63	-5,60±0,23	0,001*
	PPP2R2A	-3,17±0,41	-3,74±0,13	0,001*
	TPX2	-2,03±0,61	-3,39±0,21	0,001*
	PAK1	-2,43±0,43	-3,02±0,14	0,001*
	PTTG1	-2,30±0,48	-3,43±0,19	0,001*
	UBE2T	-2,27±0,53	-3,19±0,22	0,001*
	KIF14	-4,97±0,69	-6,36±0,24	0,001*
	CCNB1	-2,43±0,49	-3,49±0,18	0,001*
	MMP11	-3,24±0,12	-2,81±0,23	0,239
	BAG1	-3,01±0,42	-3,63±0,15	0,001*
	EGFR	-2,78±0,77	-3,07±0,30	0,382
	TMEM45B	-6,17±0,14	-3,37±0,34	0,001*
	MYC	-0,72±0,06	-2,04±0,15	0,001*
	MIA	-4,24±0,12	-6,51±0,25	0,001*
	BIRC5	-3,77±0,66	-4,76±0,20	0,001*
	PD-L1	-5,11±0,53	-5,97±0,19	0,001*
	TRAC	-2,33±0,45	-2,77±0,16	0,002*
	ZNF703	-5,47±0,97	-4,90±0,20	0,043*
	TYMS	-3,03±0,57	-4,35±0,18	0,001*
	CCNE	-3,60±0,59	-4,71±0,20	0,001*
	TPT1	-5,30±0,10	-5,44±0,18	0,656
	ANLN	-2,52±0,58	-3,61±0,20	0,001*

Обсуждение

Как сказано выше, убедительно судить об экспрессии AP как о прогностически значимом факторе для ТНРМЖ не представляется возможным. В исследовании X. Luo и соавт. (2010 г.), экспрессия AP коррелировала с улучшением 5-летней общей и безрецидивной выживаемости у пациентов с ТНРМЖ [10]. Кроме выживаемости, продемонстрирована ассоциация экспрессии AP с менопаузальным статусом, степенью дифференцировки опухоли и статусом регионарных ЛУ. Результаты данного исследования перекликаются с результатами нашего исследования. Мы также продемонстрировали статистически достоверную корреляцию экспрессии AP с возрастом пациентов, количеством пораженных регионарных ЛУ и общей выживаемостью.

Положительное прогностическое влияние экспрессии AP на прогноз пациентов с ТНРМЖ продемонстрировано еще в нескольких исследованиях [4, 7]. По мнению M. Pistelli и соавт. (2014 г.), AP могут рассматриваться как дополнительный клинико-морфологический фактор прогноза наравне с индексом пролиферативной активности Ki-67 и лимфоваскулярной инвазией. Однако ни на общую, ни на безрецидивную выживаемость экспрессия AP, по мнению авторов, не влияла [11].

В исследовании, проведенном P. Gasparini и соавт. (2014 г.), продемонстрирована связь между экспрессией AP, степенью дифференцировки опухоли и улучшением общей выживаемости пациентов с ТНРМЖ [12]. Это исследование примечательно тем, что в нем показана позитивная корреляция ИГХ-маркера (положительный статус AP) с различными микро-РНК (*HER4*, *TNFSF10*, *CDK6*, *FOXA1*). В нашем исследовании удалось продемонстрировать существование позитивной корреляции AP с большим числом (35) генов. Статистически значимая корреляция между экспрессией AP показана со следующими генами: *CTSL2*, *AURKA*, *KRT5*, *CCND1*, *FGFR4*, *TMEM45A*, *MiK167*, *MYBL2*, *CDKN2A*, *FOXA1*, *SFRP1*, *PTEN*, *CD68*, *EMSY*, *GATA3*, *EXO1*, *PPP2R2A*, *TPX2*, *PAK1*, *PTTG1*, *UBE2T*, *KIF14*, *CCNB1*, *BAG1*, *TMEM45B*, *MYC*, *MIA*, *BIRC5*, *PD-L1*, *TRAC*, *ZNF703*, *TYMS*, *CCNE*, *ANLN*.

По данным P. Qiu и соавт. (2021 г.), экспрессия AP при ТНРМЖ ассоциируется с молекулярными сигнальными путями (*AURKA*, *TPX2*, *CCNB1*, *TYMS*), которые рассматриваются в ряде доклинических исследований как мишени для терапии андроген-рецептор-позитивных пациентов с ТНРМЖ [13].

Экспрессия AP при ТНРМЖ ассоциируется с апокриновым морфологическим подтипом, который, в свою очередь, характеризуется высокой частотой экспрессии генов, ответственных за PI3K/Akt-сигнальный путь (*PTEN*, *FGFR4*, *ERBB2*) [14]. Именно этим фактом, по мнению авторов, объясняется особенность ТНРМЖ давать плохой ответ на химиотерапию при наличии благоприятных клинико-морфологических параметров.

Наличие AP и *FOXA1* при ТНРМЖ, по мнению S. Guin и соавт. (2015 г.), придает опухоли черты люминального подтипа (пожилыи возраст, низкая степень злокачественности, большое число метастатически измененных ЛУ) [15]. Стоит уточнить, что в данном исследовании статус *FOXA1* определялся иммуногистохимически.

Метапластическая гистологическая форма рака молочной железы наиболее часто встречается при ТНРМЖ. Для данного подтипа характерно наличие коэкспрессии AP, *PD-L1*, *TROP2* (антиген поверхности клеток трофобласта 2-го типа). По мнению S. Chartier и соавт. (2023 г.), данные маркеры могут быть специфичными для этого подтипа опухоли [16].

Заключение

Таким образом, мы можем констатировать, что ТНРМЖ с наличием экспрессии AP является неоднородным подтипом. Он ассоциируется с пожилым возрастом, метастатическим поражением регионарных ЛУ, а также экспрессией большого числа генов. Согласно нашим данным экспрессия AP при ТНРМЖ ассоциируется с неблагоприятным отдаленным прогнозом данной категории пациентов.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. И.С. Панченко – согласие принять на себя ответственность за все аспекты работы и гарантия того, что все вопросы, связанные с точностью и добросовестностью любой части работы, могут быть надлежащим образом исследованы и урегулированы; С.В. Панченко – критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; М.Г. Шарафутдинов – окончательное утверждение публикуемой версии рукописи; В.В. Родионов – разработка концепции научной работы; В.В. Кометова – анализ и интерпретация данной работы; О.В. Бурменская – статистическая обработка материала.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. I.S. Panchenko – claim responsibility for all aspects of the study and ensure that all issues related to the accuracy and integrity of any part of the work can be properly investigated and resolved; S.V. Panchenko – critical review with the addition of valuable intellectual content; M.G. Sharafutdinov – final approval of

the manuscript for publication; V.V. Rodionov – study concept development; V.V. Kometova – review and interpretation of the study; O.V. Burmenskaya – statistical data processing.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО УлГУ (протокол №12 от 23.12.2017). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

Compliance with the principles of ethics. The study protocol was approved by the local ethics committee of Ulyanovsk State University (Minutes №12 dated 23.12.2017). Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Li X, Yang J, Peng L, et al. Triple-negative breast cancer has worse overall survival and cause-specific survival than non-triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;161(2):279–87. DOI:10.1007/s10549-016-4059-6
- Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J Clin Oncol.* 2010;28(20):3271–7. DOI:10.1200/JCO.2009.25.9820
- Grasset EM, Dunworth M, Sharma G, et al. Triple-negative breast cancer metastasis involves complex epithelial-mesenchymal transition dynamics and requires vimentin. *Sci Transl Med.* 2022;14(656):eabn7571. DOI:10.1126/scitranslmed.abn7571
- Astvatsaturyan K, Yue Y, Walts AE, Bose S. Androgen receptor positive triple negative breast cancer: Clinicopathologic, prognostic, and predictive features. *PLoS One.* 2018;13(6):e0197827. DOI:10.1371/journal.pone.0197827
- Burstein MD, Tsimelzon A, Poage GM, et al. Comprehensive genomic analysis identifies novel subtypes and targets of triple-negative breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2015;21(7):1688–98. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-14-0432
- Grellety T. Cancer du sein triple négatif exprimant le récepteur aux androgènes: de la biologie à la thérapeutique [Androgen receptor-positive triple negative breast cancer: From biology to therapy]. *Bull Cancer.* 2020;107(4):506–16 [French]. DOI:10.1016/j.bulcan.2019.12.012
- Choi JE, Kang SH, Lee SJ, Bae YK. Androgen receptor expression predicts decreased survival in early stage triple-negative breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(1):82–9. DOI:10.1245/s10434-014-3984-z
- Bonnefoi H, Grellety T, Tredan O, et al. A phase II trial of abiraterone acetate plus prednisone in patients with triple-negative androgen receptor positive locally advanced or metastatic breast cancer (UCBG 12-1). *Ann Oncol.* 2016;27(5):812–8. DOI:10.1093/annonc/mdw067
- Kometova V, Panchenko I, Rodionov V, et al. The scale of androgen expression in triple negative breast cancer. Abstracts 29-th European Congress of Pathology: Pathology for Patient Care. – RAI Amsterdam, The Netherlands, 02.09–06.09.2017. – PS-01-018 (S54). *Virchows Arch.* 2017;471(Suppl. 1):68–9.
- Luo X, Shi YX, Li ZM, Jiang WQ. Expression and clinical significance of androgen receptor in triple negative breast cancer. *Chin J Cancer.* 2010;29(6):585–90. DOI:10.5732/cjc.009.10673
- Pistelli M, Caramanti M, Biscotti T, et al. Androgen receptor expression in early triple-negative breast cancer: clinical significance and prognostic associations. *Cancers (Basel).* 2014;6(3):1351–62. DOI:10.3390/cancers6031351
- Gasparini P, Fassan M, Cascione L, et al. Androgen receptor status is a prognostic marker in non-basal triple negative breast cancers and determines novel therapeutic options. *PLoS One.* 2014;9(2):e88525. DOI:10.1371/journal.pone.0088525
- Qiu P, Guo Q, Yao Q, et al. Hsa-mir-3163 and CCNB1 may be potential biomarkers and therapeutic targets for androgen receptor positive triple-negative breast cancer. *PLoS One.* 2021;16(11):e0254283. DOI:10.1371/journal.pone.0254283
- Wang Y, Hacking SM, Li Z, et al. Triple-negative Breast Carcinoma With Apocrine and Histiocytoid Features: A Clinicopathologic and Molecular Study of 18 Cases. *Am J Surg Pathol.* 2023;47(9):1011–8. DOI:10.1097/PAS.0000000000002073
- Guiu S, Charon-Barra C, Vernerey D, et al. Coexpression of androgen receptor and FOXA1 in nonmetastatic triple-negative breast cancer: ancillary study from PACS08 trial. *Future Oncol.* 2015;11(16):2283–97. DOI:10.2217/fon.15.102
- Chartier S, Brochard C, Martinat C, et al. TROP2, androgen receptor, and PD-L1 status in histological subtypes of high-grade metaplastic breast carcinomas. *Histopathology.* 2023;82(5):664–71. DOI:10.1111/his.14852

Статья поступила в редакцию / The article received: 07.06.2024

Статья принята к печати / The article accepted for publication: 07.12.2024



OMNIDOCTOR.RU

Анализ выживаемости больных раком яичников I–IV стадии

В.Н. Журман^{✉1,2}

¹ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер», Владивосток, Россия;

²ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток, Россия

Аннотация

Цель. Определить показатели общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП) больных раком яичников (РЯ) I–IV стадии в зависимости от ряда клинко-морфологических факторов: возраста, стадии заболевания, гистологического типа опухоли, мутаций в генах *BRCA1/2*.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ медицинских карт 910 пациенток с РЯ I–IV стадии, которые в 2004–2021 гг. получали лечение на базе ГБУЗ ПКОД. Обработку данных, расчеты показателей ОВ и ВБП, медиан продолжительности жизни (ПЖ) и времени до прогрессирования (ВДП), подготовку графического материала осуществляли при помощи пакета программ Microsoft Excel 2019 и IBM SPSS Statistics 26 в среде операционной системы Windows 11. Применяли метод Каплана–Мейера, оценку моделей пропорциональных рисков Кокса (однофакторных) с расчетом относительных рисков и 95% доверительного интервала. Значимость коэффициентов модели оценивали по критерию Вальда.

Результаты. Выявлено, что возраст, стадия РЯ и BRCA-статус пациенток являются важными клинко-морфологическими факторами, определяющими показатели выживаемости. Наиболее высокие показатели ОВ и ВБП продемонстрировали женщины до 50 лет, имеющие I–II стадию РЯ, пациентки с серозной карциномой low-grade и серозной карциномой без указания степени злокачественности. Больные с наличием мутаций в генах *BRCA1/2* имели преимущество в отношении ОВ по сравнению с пациентками без мутаций. Максимальные ОВ и ВБП отмечены у женщин до 50 лет, у которых медиана ПЖ составляет 146,0±27,3 мес, 5-летняя ОВ – 76,4±2,8%, медиана ВДП – 67,0±9,9 мес, 5-летняя ВБП – 53,0±3,2%. При анализе выживаемости в зависимости от гистологической структуры опухоли преимущества отмечены у пациенток с серозной карциномой low-grade, у которых медиана ПЖ составляет 143,0±20,5 мес, 5-летняя ОВ – 70,2±4,4%, тогда как у больных с серозной карциномой яичников high-grade – 70,0±5,5 мес и 55,5±2,7% соответственно. Преимущества в ОВ обнаружены у больных BRCA-ассоциированным РЯ, у которых медиана ПЖ составила 82,0±13,8 мес против 58,0±9,0 мес у BRCA1/2-отрицательных пациенток.

Заключение. У пациенток с РЯ I–IV стадии медиана ПЖ составила 87,0±6,59 мес, 5-летняя ОВ – 61,8±2,0%, медиана ВДП – 31,0±2,76 мес, 5-летняя ВБП – 41,5±2,0%. Выживаемость больных последовательно ухудшается с увеличением возраста и стадии РЯ, достигая максимума у женщин от 71 года и старше, а также у пациенток с III–IV стадией. Гистологический тип опухоли обуславливает значимые различия в ОВ и ВБП пациенток с РЯ. Самые низкие показатели выживаемости и ВБП присущи муцинозной карциноме, светлоклеточному РЯ, серозной карциноме яичников high-grade. Преимущества отмечены у больных с серозной карциномой яичников low-grade и серозной карциномой без указания степени злокачественности. Пациентки с BRCA-ассоциированным РЯ имели достоверные преимущества в ОВ, при этом не наблюдалось значимых различий в ВБП.

Ключевые слова: рак яичников, I–IV стадии, BRCA-статус, общая выживаемость, выживаемость без прогрессирования, медиана продолжительности жизни, медиана пятилетней выживаемости, клинко-морфологические факторы

Для цитирования: Журман В.Н. Анализ выживаемости больных раком яичников I–IV стадии. Современная Онкология. 2024;26(4):432–437. DOI: 10.26442/18151434.2024.4.202922

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

Рак яичников (РЯ), являясь актуальной и распространенной проблемой заболеваемости женского населения, обуславливает необходимость неуклонного совершенствования методов его диагностики и лечения для снижения показателей выживаемости заболевания на поздних стадиях и смертности от него [1–3]. Эпидемиологические закономерности РЯ различаются во всем мире, коррелируя с различными факторами риска, обусловленными социально-экономическими и географическими особенностями [4, 5].

Успехи в приведенном направлении здравоохранения очевидны, что подтверждается улучшением показателей 5-летней и общей выживаемости (ОВ), выживаемости без рецидива, медианы выживаемости за последние 2 десятилетия. В предыдущие десятилетия, согласно Всемирному докладу о раке за 2020 г., 5-летняя ОВ при РЯ в среднем составляла менее 30% [6]. По данным базы EUROCARE, в 1995–2002 гг. относительная 5-летняя ОВ пациенток с РЯ составила 36,1% (95% доверительный интервал – ДИ 35,4–36,8) [7]. В настоящее время 5-летняя ОВ при РЯ составляет в среднем около 40–45% [8, 9], а 5-летняя ОВ в среднем по миру за 2014–2020 гг. – 50,9% [10]. На основании систематического обзора

опубликованных данных к 2021 г. в международных базах данных 5-летняя ОВ при РЯ достигла в среднем 59,6% (95% ДИ 56,06–63,13) [11].

Показатели ОВ зависят от возраста пациенток. Согласно данным W. Oberaigner и соавт. (2012 г.) в 1993–2002 гг. 5-летняя ОВ составила 58,6% (95% ДИ 57,4–59,8), 37,1% (95% ДИ 36,1–38,1) и 20,5% (95% ДИ 19,1–21,9) у женщин в возрасте 15–54, 55–74 и 75–99 лет соответственно, а показатели 5-летней ОВ, стандартизированной по возрасту, увеличились с 32,4% (95% ДИ 31,7–33,2) в 1991–1993 гг. до 36,3% (95% ДИ 35,5–37,0) в 2000–2003 гг. [7].

Показатели ОВ при РЯ сильно различаются в зависимости от стадии и гистологического типа опухоли (ГТО) [12–14]. При эпителиальных опухолях яичников 1-го типа (low-grade) у женщин, диагностированных в 2005–2009 гг., 5-летняя ОВ составляла 40–70%, при эпителиальных опухолях 2-го типа (high-grade) – 20–45%. При локализованных опухолях 5-летняя ОВ была намного выше, чем при запущенных формах заболевания, – 80% против 30% [15].

Внутри стадии отмечаются различия в ОВ в зависимости от возраста: более молодые женщины имеют преимущества в отношении ОВ. При III–IV стадии заболевания у пациенток

Информация об авторе / Information about the author

✉Журман Варвара Николаевна – канд. мед. наук, врач – онколог-гинеколог онкологического гинекологического отделения ГБУЗ ПКОД, ассистент каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ТГМУ. E-mail: varvara2007@yandex.ru

✉Varvara N. Zhurman – Cand. Sci. (Med.), Primorsky Regional Oncological Dispensary, Pacific State Medical University. E-mail: varvara2007@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6927-3336

Analysis of the survival rate of patients with ovarian cancer of stages I–IV: A retrospective study

Varvara N. Zhurman^{✉1,2}

¹Primorsky Regional Oncological Dispensary, Vladivostok, Russia;

²Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

Abstract

Aim. To determine the overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) rates of patients with ovarian cancer (OC) of stages I–IV, depending on a number of clinical and morphological factors: age, stage of the disease, histological type of tumor, mutations in the *BRCA1/2* genes.

Materials and methods. A retrospective analysis of the medical records of 910 patients with OC of stages I–IV who received treatment in the period from 2004–2021 on the basis of the Primorsky Regional Oncological Dispensary was carried out. Data processing, calculations of indicators of OS and time to progression, median life expectancy and PFS, preparation of graphic material were carried out using the Microsoft Excel 2019 and IBM SPSS Statistics 26 software package in the Windows 11 operating system environment. The Kaplan–Meier method was used, the evaluation of Cox proportional hazard models (single-factor) with the calculation of relative risks and 95% confidence interval. The significance of the coefficients of the model was estimated by the Wald criterion.

Results. It has been shown that the age, stage of OC and BRCA status of patients are important clinical and morphological factors determining survival rates and time without tumor progression. The highest rates of OS and PFS were demonstrated by young patients under 50 years of age with stage I–II OC, patients with low-grade serous carcinoma and serous carcinoma without indicating the degree of malignancy. Patients with a mutation in the *BRCA1/2* genes had an advantage in terms of OS compared to patients without mutations. The maximum OS and PFS were in patients under 50 years of age, the median OS was 146.0 ± 27.3 , the 5-year-old OS was $76.4 \pm 2.8\%$ and the median time to progression was 67.0 ± 9.9 months, the 5-year-old PFS was $53.0 \pm 3.2\%$, respectively. In the analysis of survival depending on the histological structure of the tumor, advantages were noted in patients with low-grade serous carcinoma, median pancreas was 143.0 ± 20.5 months, 5-year OS reached $70.2 \pm 4.4\%$, compared with patients with high-grade serous ovarian carcinoma, median pancreas was 70.0 ± 5.5 months, 5-year OS – $55.5 \pm 2.7\%$. Also, benefits in overall survival were observed in patients with BRCA-associated OC, the median pancreas was 82.0 ± 13.8 months versus 58.0 ± 9.0 months in BRCA1/2-negative patients.

Conclusion. In patients with OC of stages I–IV, the median life expectancy was 87.0 ± 6.59 months, five-year overall survival was $61.8 \pm 2.0\%$; median time to progression was 31.0 ± 2.76 months, five-year PFS was $41.5 \pm 2.0\%$. The survival rate of patients consistently worsens with increasing age and stage of OC, reaching a maximum in patients aged 71 years and older and in patients with stage III–IV. The histological type of tumor causes significant differences in OS and PFS in patients with OC. The lowest rates of survival and PFS are inherent in mucinous carcinoma, clear cell OC, and high-grade serous ovarian carcinoma. The benefits are noted in patients with low-grade serous ovarian carcinoma and serous carcinoma without indicating the degree of malignancy. Patients with BRCA-associated OC had significant benefits in overall survival, while there were no significant differences in PFS.

Keywords: ovarian cancer, stages I–IV, BRCA status, overall survival, progression-free survival, median life expectancy, median five-year survival, clinical and morphological factors

For citation: Zhurman VN. Analysis of the survival rate of patients with ovarian cancer of stages I–IV: A retrospective study. Journal of Modern Oncology. 2024;26(4):432–437. DOI: 10.26442/18151434.2024.4.202922

до 45 лет 5-летняя ОВ составляет $>45\%$, тогда как у больных 85 лет и старше – 8% [12].

В последние 2 десятилетия показатели выживаемости в зависимости от стадии и возраста существенно улучшились благодаря совершенствованию хирургических навыков и появлению новых опций противоопухолевой лекарственной терапии. По данным М.Ж. Каирбаевой (2009 г.) за 1998–2002 гг. 5-летняя ОВ больных РЯ в зависимости от стадии составила: I – $75,7 \pm 7,8\%$, II – $41,1 \pm 12,7\%$, III – $35,7 \pm 4,9\%$, IV – $27,9 \pm 0,6\%$ ($p < 0,001$), а 5-летняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) – $60,4 \pm 9,0$, $38,7 \pm 10,7$, $2,9 \pm 1,7$ и $4,9 \pm 2,9\%$ соответственно [13]. По данным Д.Д. Громова и соавт. (2023 г.) 5-летняя ОВ женщин с РЯ составила $51,4\%$ (95% ДИ $49,3–53,4\%$), по-стадийно снижаясь с $93,1\%$ (95% ДИ $90,9–94,8\%$) для пациенток с I стадией до $9,4\%$ (95% ДИ $6,7–12,6\%$) для больных с IV стадией [16].

Наличие тяжелой сопутствующей патологии связано с запущенной стадией РЯ. Смертность среди пациенток с сопутствующими заболеваниями выше, чем среди тех, кто не имеет таких заболеваний, при этом влияние сопутствующей патологии варьируется в зависимости от стадии заболевания [17].

На показатели выживаемости также существенное влияние оказывает наличие мутаций в генах *BRCA1/2*. Так, у больных с наличием мутаций в данных генах отмечаются лучшие ОВ и ВБП [18, 19].

Исследования в отношении ОВ и ВБП показывают возможности оценки процента пациенток, которые, как ожидается, переживут последствия своего онкологического заболевания. Данные показатели исключают учет смертности больных от других причин, однако в случае с возрастными женщинами оценки могут быть затруднены вследствие накопления

сопутствующих заболеваний, способных привести к смерти. В статистических оценках выживаемости онкологических больных следует также учитывать то, что анализ выживаемости основан преимущественно на их больших группах, соответственно, ее нельзя использовать для точного прогнозирования того, что произойдет с отдельным человеком. Учитывая опыт исследователей, необходимо отметить актуальность постоянного уточнения показателей выживаемости для дальнейшего поиска терапевтических возможностей лечения РЯ.

Цель исследования – определить показатели ОВ и ВБП больных РЯ I–IV стадии в зависимости от ряда клинко-морфологических факторов: возраста, стадии заболевания, ГТО, мутаций в генах *BRCA1/2*.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ медицинских карт 910 больных РЯ I–IV стадии, которые в 2004–2021 гг. получили лечение на базе ГБУЗ ПКОД. Критерии отбора для включения в ретроспективный анализ: морфологически верифицированный диагноз эпителиальных форм злокачественных новообразований яичников у больных, получавших амбулаторное и/или стационарное лечение либо наблюдение в ГБУЗ ПКОД. Критерии исключения: отсутствие морфологической верификации диагноза, отказ от проведения противоопухолевого лечения, включающего проведение хирургического вмешательства и противоопухолевой лекарственной терапии.

Обработку данных, расчеты и подготовку графического материала осуществляли при помощи пакета программ Microsoft Excel 2019 и IBM SPSS Statistics 26 в среде операционной системы

Таблица 1. Медиана ПЖ и 5-летняя ОВ больных РЯ I–IV стадии в зависимости от возраста
Table 1. Median life expectancy and 5-year OS of stage I–IV patients with OC according to age

Возраст пациенток в группах, лет	n	5-летняя ОВ, % (±SE)	Медиана, мес (±SE)	p*	ОР (95% ДИ)
30 и менее (1)	29	89,5±7,1	НД	0,044 (1; 2) 0,007 (1; 3) 0,001 (1; 4) 0,001 (1; 5) 0,001 (1; 6) 0,001 (1; 7) 0,278 (2; 3) 0,001 (2; 4) 0,001 (2; 5) 0,001 (2; 6) 0,001 (2; 7) 0,001 (3; 4) 0,001 (3; 5) 0,001 (3; 6) 0,001 (3; 7) 0,407 (4; 5) 0,001 (4; 6) 0,054 (4; 7) 0,007 (5; 6) 0,097 (5; 7) 0,471 (6; 7)	С
31–40 (2)	92	79,9±5,5	245,0±94,7	4,2 (0,97–17,93)	
41–50 (3)	246	73,0±3,5	127,0±18,3	5,4 (1,3–22,2)	
51–60 (4)	273	54,3±3,8	65,0±8,6	9,6 (2,4–39,2)	
61–70 (5)	214	53,3±4,5	71,0±11,5	11,1 (2,7–45,5)	
71–80 (6)	52	29,6±9,1	39,0±7,9	20,1 (4,8–85,1)	
81 и более (7)	4	0,0±0,0	39,0±19,6	29,2 (4,9–176,1)	

Примечание. Здесь и далее в табл. 2, 5–10: НД – не достигнута, С – константа, группа с которой проводится сравнение; *в скобках указаны группы сравнения, статистически значимые различия выделены жирным шрифтом.

Таблица 2. Медиана ВДП и 5-летняя ВБП больных РЯ I–IV стадии в зависимости от возраста
Table 2. Median time to progression and 5-year PFS of stage I–IV patients with OC depending on age

Возраст пациенток в группах, лет	n	5-летняя ВБП, % (±SE)	Медиана, мес (±SE)	p*	ОР (95% ДИ)
30 и менее (1)	29	69,1±10,8	78,0±7,2	0,830 (1; 2) 0,382 (1; 3) 0,017 (1; 4) 0,018 (1; 5) 0,001 (1; 6) 0,001 (1; 7) 0,056 (2; 3) 0,001 (2; 4) 0,001 (2; 5) 0,001 (2; 6) 0,001 (2; 7) 0,002 (3; 4) 0,001 (3; 5) 0,001 (3; 6) 0,001 (3; 7) 0,507 (4; 5) 0,013 (4; 6) 0,006 (4; 7) 0,079 (5; 6) 0,041 (5; 7) 0,183 (6; 7)	С
31–40 (2)	92	61,8±6,9	137,0±51,4	0,84 (0,43–1,67)	
41–50 (3)	246	48,3±3,8	54,0±8,3	1,3 (0,69–2,3)	
51–60 (4)	273	33,5±3,6	29,0±2,2	1,88 (1,04–3,39)	
61–70 (5)	214	33,5±4,2	25,0±4,7	2,05 (1,13–3,73)	
71–80 (6)	52	25,6±7,9	17,0±3,1	2,98 (1,53–5,78)	
81 и более (7)	4	0,0±0,0	0,0±0,0	7,06 (1,98–25,15)	

Рис. 1. ОВ больных РЯ I–IV стадии в зависимости от возраста.
Fig. 1. OS of stage I–IV patients with OC as a function of age.

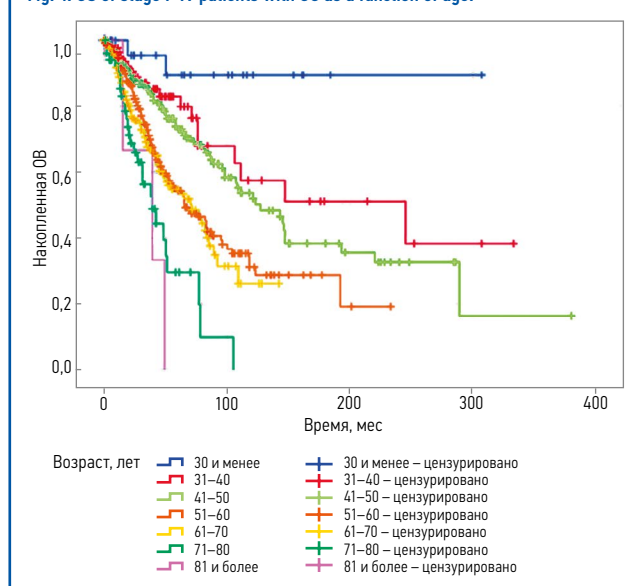
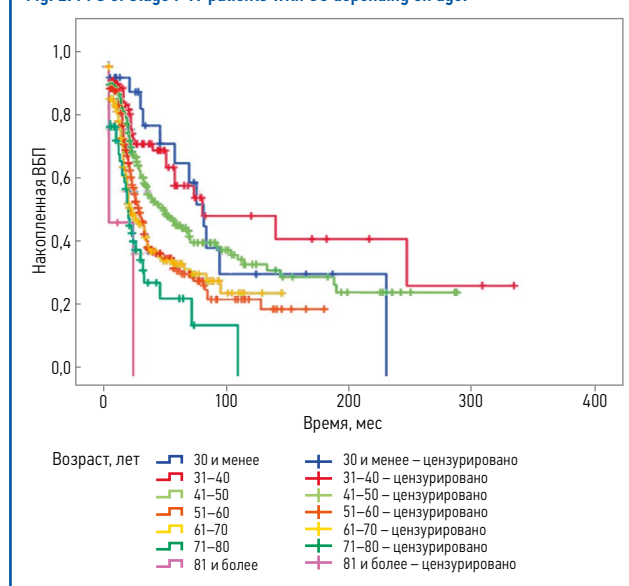


Рис. 2. ВБП больных РЯ I–IV стадии в зависимости от возраста.
Fig. 2. PFS of stage I–IV patients with OC depending on age.



Windows 11. Для анализа ОВ и ВБП использовали таблицы дожития, метод Каплана–Мейера, рассчитывали их медианы, представленные в виде $M (\pm SE)$, $S (\pm SE)$, где M – медиана, S – 5-летняя выживаемость, SE – стандартная ошибка. Для визуализации выживаемости построили функции дожития в форме оценок Каплана–Мейера. В целях оценки влияния факторов на ОВ и ВБП оценивали модели пропорциональных рисков Кокса с расчетом относительных рисков (ОР) и 95% ДИ. Значимость коэффициентов модели определяли по критерию Вальда.

Результаты и обсуждение

У 910 больных РЯ I–IV стадии, включенных в исследование, медиана продолжительности жизни (ПЖ) составила $87,0 \pm 6,59$ мес, а 5-летняя ОВ – $61,8 \pm 2,0\%$, медиана времени до прогрессирования – $31,0 \pm 2,76$ мес, 5-летняя ВБП – $41,5 \pm 2,0\%$.

ОВ и ВБП больных РЯ в зависимости от возраста анализировали в 10-летних возрастных группах (табл. 1, 2). Отмечено

закономерное снижение ОВ и ВБП больных РЯ по мере увеличения возраста (рис. 1, 2). Наилучшие результаты ОВ показаны для групп пациенток до 40 лет. Медиана ПЖ была максимальной у пациенток 31–40 лет и достигла $245,0 \pm 94,7$ мес, 5-летняя ОВ – $79,9 \pm 5,5\%$. В возрастной группе женщин от 71 года 5-летняя ОВ снижалась в 3,02 раза, медиана ПЖ – в 6,28 раза, достигая $29,6 \pm 9,1$ и $39,0 \pm 7,9$ мес соответственно.

Согласно результатам логрангового критерия медианы дожития незначимо различались у групп, составляя 31–40 и 41–50, 51–60 и 61–70, 71–80 и 80 и более при попарном сравнении, поэтому их объединили между собой для более точного анализа выживаемости. В соответствии с результатами регрессии Кокса незначимо различны ОР смерти для групп 30 лет и менее и 31–40 лет, что дало возможность сформировать возрастные группы, значимо различные по риску смерти: 50 и менее лет, 51–70 лет и >71 года (табл. 3, 4). Наилучшими показателями ОВ и ВБП характеризовалась группа пациенток до

Таблица 3. ОВ больных РЯ I–IV стадии в трех вновь сформированных возрастных группах
Table 3. OS of stage I–IV patients with OC in 3 newly formed age groups

Возраст пациенток в группах, лет	n	5-летняя ОВ, % (±SE)	Медиана, мес (±SE)	p*	ОР (95% ДИ)
50 и менее (1)	367	76,4±2,8	146,0±27,3	<0,001 (1; 2) <0,001 (1; 3) <0,001 (2; 3)	С
51–70 (2)	487	54,3±2,9	69,0±7,1		2,2 (1,7–2,8)
71 и более (3)	56	17,3±9,0	39,0±6,5		4,4 (2,9–6,7)

Таблица 4. ВБП больных РЯ I–IV стадии в трех вновь сформированных возрастных группах
Table 4. PFS of stage I–IV patients with OC in 3 newly formed age groups

Возраст пациенток в группах, лет	n	5-летняя ВБП, % (±SE)	Медиана, мес (±SE)	p*	ОР (95% ДИ)
50 и менее (1)	367	53,0±3,2	67,0±9,9	<0,001 (1; 2) <0,001 (1; 3) 0,008 (2; 3)	С
51–70 (2)	487	34,7±2,7	28,0±2,0		1,7 (1,4–2,1)
71 и более (3)	56	16,1±8,3	17,0±2,6		2,7 (1,9–4,0)

Таблица 5. Медиана ПЖ и 5-летняя ОВ больных РЯ I–IV стадии по классификации FIGO (2014 г.)
Table 5. Median life expectancy and 5-year OS of stage I–IV patients with OC according to FIGO classification (2014)

Стадии	n	5-летняя ОВ, % (±SE)	Медиана, мес (±SE)	p*	ОР (95% ДИ)
I (1)	303	81,8±3,1	НД (33 мес)	0,442 (1; 2)	С
II (2)	76	73,8±6,3	220,0±60,8	<0,0001 (1; 3) <0,0001 (1; 4)	1,2 (0,7–2,1)
III (3)	407	52,4±3,1	65,0±6,2	<0,0001 (2; 3) <0,0001 (2; 4)	3,1 (2,3–4,3)
IV (4)	124	41,1±5,5	43,0±9,2	0,028 (3; 4)	4,3 (2,9–6,3)

Таблица 6. Медиана ВДП и 5-летняя ВБП больных РЯ I–IV стадии по классификации FIGO (2014 г.)
Table 6. Median time to progression and 5-year PFS of stage I–IV patients with OC according to the FIGO classification (2014)

Стадии	n	5-летняя ВБП, % (±SE)	Медиана, мес (±SE)	p*	ОР (95% ДИ)
I (1)	303	65,6±3,8	114,0±34,56	0,055 (1; 2)	С
II (2)	76	49,5±7,0	68,0±43,51	<0,0001 (1; 3) <0,0001 (1; 4)	1,5 (0,98–2,26)
III (3)	407	30,4±2,7	22,0±1,95	<0,0001 (2; 3) <0,0001 (2; 4)	3,2 (2,5–4,2)
IV (4)	124	19,6±4,5	18,0±2,00	0,006 (3; 4)	4,49 (3,3–6,2)

Рис. 3. ОВ больных РЯ I–IV стадии по классификации FIGO (2014 г.).
Fig. 3. OS of stage I–IV patients with OC according to the FIGO classification (2014).

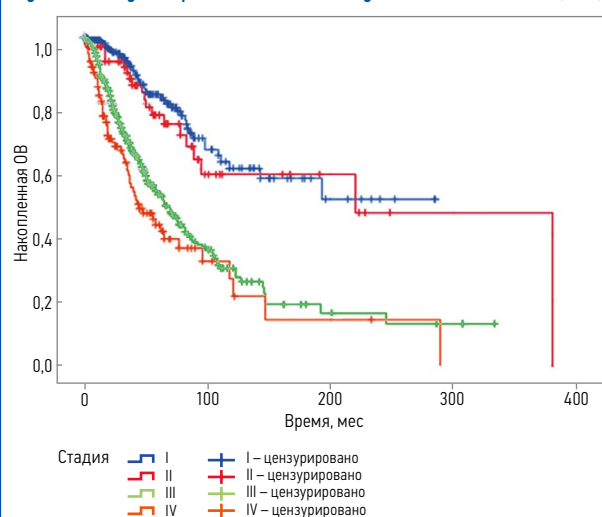


Рис. 4. ВБП больных РЯ I–IV стадии по классификации FIGO (2014 г.).
Fig. 4. PFS of stage I–IV patients with OC according to the FIGO classification (2014).

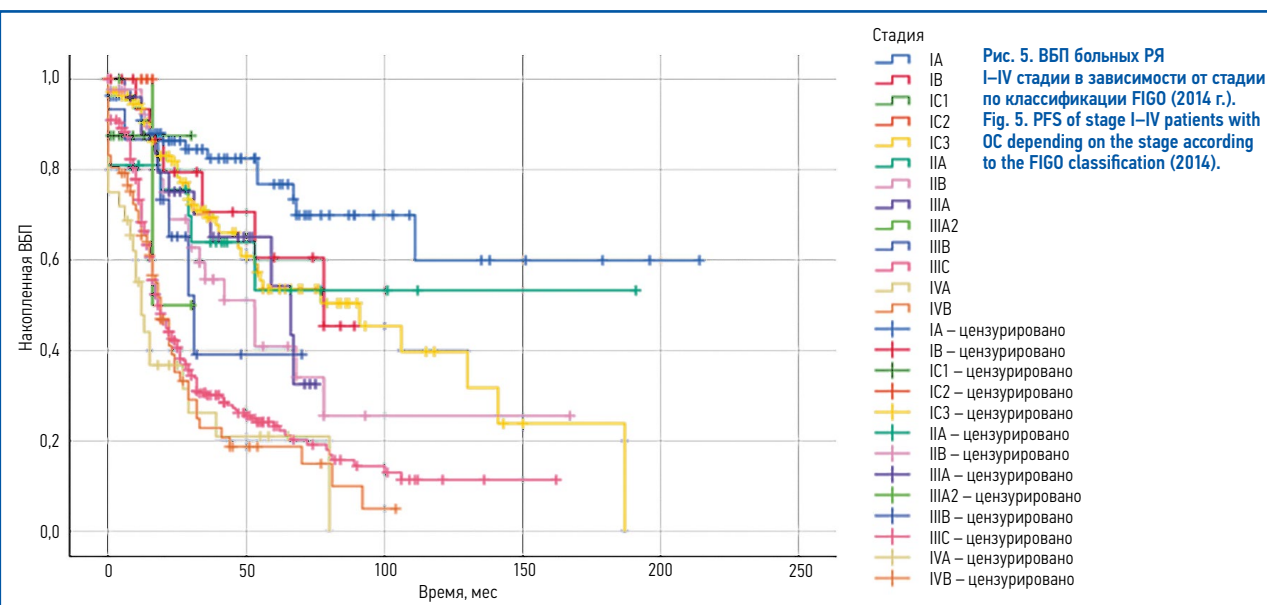
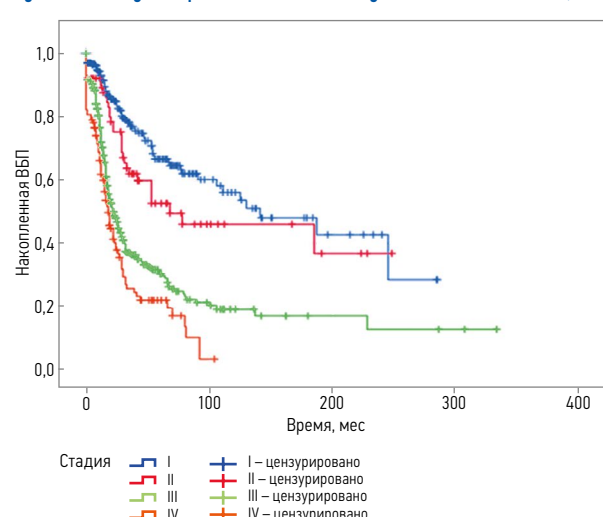


Рис. 5. ВБП больных РЯ I–IV стадии в зависимости от стадии по классификации FIGO (2014 г.).
Fig. 5. PFS of stage I–IV patients with OC depending on the stage according to the FIGO classification (2014).

Таблица 7. Медиана ПЖ и 5-летняя ОБ больных РЯ I–IV стадии в зависимости от ГТО
Table 7. Median life expectancy and 5-year OS of stage I–IV patients with OC depending on histologic type of tumor

Фактор	n	5-летняя ОБ, % (±SE)	Медиана, мес (±SE)	p*	ОР (95% ДИ)
Серозная карцинома high-grade (1)	594	55,5±2,7	70,0±5,5	0,003 (1; 2) <0,001 (1; 3) 0,219 (1; 4)	С
Серозная карцинома low-grade (2)	173	70,2±4,4	143,0±20,5	<0,001 (1; 5) 0,695 (1; 6) 0,317 (1; 7)	0,6 (0,4–0,9)
Серозная карцинома без указания степени злокачественности (3)	110	74,7±4,4	220,0±57,6	0,304 (2; 3) 0,617 (2; 4) <0,001 (2; 5) 0,442 (2; 6) 0,449 (2; 7)	0,44 (0,31–0,63)
Эндометриоидная карцинома (4)	21	86,2±9,1	83,0±0,0	0,836 (3; 4) <0,001 (3; 5) 0,299 (3; 6)	0,48 (0,15–1,5)
Светлоклеточная карцинома (5)	5	37,5±28,6	46,0±17,6	0,473 (3; 7) <0,001 (4; 5) 0,198 (4; 6) 0,592 (4; 7)	10,6 (3,9–28,7)
Муцинозная карцинома (6)	5	20,0±17,9	4,0±0,5	0,038 (5; 6) 0,107 (5; 7) 0,317 (6; 7)	1,2 (0,31–5,03)
Злокачественная опухоль Бреннера (7)	2	100,0	НД	0,0 (0,0–0,0)	0,0 (0,0–0,0)

Таблица 9. Медиана ПЖ и 5-летняя ОБ больных РЯ I–IV стадии в зависимости от статуса мутаций в генах BRCA1/2
Table 9. Median life expectancy and 5-year OS of stage I–IV patients with OC depending on the status of mutations in BRCA1/2 genes

Фактор	n	5-летняя ОБ, % (±SE)	Медиана, мес (±SE)	p*	ОР (95% ДИ)
Мутаций нет	263	47,9±4,4	58,0±9,0	0,005	С
Мутации BRCA1/2	98	71,5±6,2	82,0±13,8		0,56 (0,37–0,85)

50 лет (медиана ПЖ – 146,0±27,3 мес, 5-летняя ОБ – 76,4±2,8%, медиана ВДП – 67,0±9,9 мес, 5-летняя ВБП – 53,0±3,2% соответственно), показатели которой были в 3–4 раза выше, чем у группы женщин в возрасте 71 год и старше, а также в 1,4–1,5 раза лучше, чем в группе больных 51–70 лет.

Наблюдалось снижение ОБ и ВБП с увеличением стадии РЯ (табл. 5, 6, рис. 3, 4), что можно считать общей закономерностью. Отмечено отсутствие статистически значимых различий ОБ и ВБП больных РЯ по стадиям, кроме того, определяется статистически значимое снижение ВБП при парном сравнении стадий (от меньшей к большей); рис. 5.

В исследовании у 110 (12,1%) из 910 больных в гистологическом заключении отсутствовали указания на степень злокачественности серозной карциномы. У данной группы отмечены максимальные преимущества ОБ по сравнению с пациентками, у которых выявлены другие ГТО. ОБ и ВБП больных с серозной карциномой яичников low-grade оказались статистически значимо выше таковых у больных с серозной карциномой яичников high-grade, у которых ОР и 95% ДИ составили 0,46 (0,35–0,62) и 0,6 (0,4–0,9) соответственно при расчете ОБ и ВБП (табл. 7 и 8). У пациенток с серозной карциномой яичников low-grade 5-летняя ОБ достигла 70,2±4,4%, а медиана ПЖ – 143,0±20,5 мес, тогда как у больных с серозной карциномой яичников high-grade – 55,5±2,7% и 70,0±5,5 мес соответственно.

Среди пациенток со злокачественной опухолью Бреннера, которая наблюдалась всего в 2 (2%) случаях, 5-летняя ОБ и ВБП составили 100%. Наихудшие показатели выживаемости имели больные со светлоклеточной карциномой и муцинозной карциномой яичников.

Анализ на BRCA-мутации генов-супрессоров опухолей проведен у 361 женщины. У больных BRCA-ассоциированным РЯ отмечены достоверные преимущества в отношении ОБ, в частности медиана ПЖ составила 82,0±13,8 мес, 5-летняя ОБ – 71,5±6,2%, тогда как у пациенток, негативных по

Таблица 8. Медиана ВДП и 5-летняя ВБП больных РЯ I–IV стадии в зависимости от ГТО
Table 8. Median time to progression and 5-year WBP of stage I–IV patients with OC depending on histologic type of tumor

Фактор	n	5-летняя ВБП, % (±SE)	Медиана, мес (±SE)	p*	ОР (95% ДИ)
Серозная карцинома high-grade (1)	594	29,5±2,5	26,0±1,8	<0,001 (1; 2) <0,001 (1; 3) 0,009 (1; 4)	С
Серозная карцинома low-grade (2)	173	60,3±4,7	141,0±29,3	0,003 (1; 5) 0,507 (1; 6) 0,136 (1; 7)	0,46 (0,35–0,62)
Серозная карцинома без указания степени злокачественности (3)	110	62,4±4,9	111,0±27,6	0,817 (2; 3) 0,369 (2; 4) <0,001 (2; 5) 0,704 (2; 6) 0,343 (2; 7)	0,41 (0,3–0,56)
Эндометриоидная карцинома (4)	21	68,9±14,0	НД	0,434 (3; 4) <0,001 (3; 5) 0,648 (3; 6)	0,3 (0,11–0,8)
Светлоклеточная карцинома (5)	5	53,3±24,8	НД	0,340 (3; 7) <0,001 (4; 5) 0,290 (4; 6) 0,453 (4; 7)	3,7 (1,4–9,98)
Муцинозная карцинома (6)	5	20,0±17,9	0,0±0,0	0,041 (5; 6) 0,074 (5; 7) 0,303 (6; 7)	0,6 (0,16–2,5)
Злокачественная опухоль Бреннера (7)	2	100,0	НД	0,0 (0,0–0,0)	0,0 (0,0–0,0)

Таблица 10. Медиана ВДП и 5-летняя ВБП больных РЯ I–IV стадии в зависимости от статуса мутаций в генах BRCA1/2
Table 10. Median time to progression and 5-year WBP of stage I–IV patients with OC depending on the status of mutations in BRCA1/2 genes

Фактор	n	5-летняя ВБП, % (±SE)	Медиана, мес (±SE)	p*	ОР (95% ДИ)
Мутаций нет	263	20,9±3,8	22,0±1,7	0,734	С
Мутации BRCA1/2	98	16,8±4,9	26,0±2,8		0,95 (0,72–1,3)

BRCA1/2-мутациям, – 58,0±9,0 мес и 47,9±4,4% соответственно ($p=0,005$; ОР 0,56; 95% ДИ 0,37–0,85); табл. 9, 10. Значимых различий в ВБП не выявлено.

Таким образом, возраст, стадия РЯ и BRCA-статус пациенток являются важными клинико-морфологическими факторами, определяющими показатели выживаемости и времени без прогрессирования опухоли. Наиболее высокие показатели ОБ и ВБП демонстрировали женщины до 50 лет, имеющие I–II стадию РЯ, больные с серозной карциномой low-grade и серозной карциномой без указания степени злокачественности.

Заключение

На основании наблюдений пациенток ГБУЗ ПКОД с РЯ I–IV стадии, получавших лечение в 2004–2021 гг., средние показатели выживаемости составили: медиана ПЖ – 87,0±6,59 мес, 5-летняя ОБ – 61,8±2,0%, медиана времени до прогрессирования – 31,0±2,76 мес, 5-летняя ВБП – 41,5±2,0%. Выживаемость больных последовательно ухудшается с увеличением возраста и стадии РЯ, достигая максимума у женщин от 71 года и у пациенток с III–IV стадией РЯ. ГТО обуславливает значимые различия в ОБ и ВБП пациенток с РЯ. Самые низкие показатели ОБ и ВБП присущи муцинозной карциноме яичников, светлоклеточному РЯ, серозной карциноме яичников high-grade, а самые высокие показатели ОБ – серозной карциноме low-grade и серозной карциноме без указания степени злокачественности. Больные BRCA-ассоциированным РЯ имели достоверные преимущества в ОБ, при этом не выявлено значимых различий в ВБП у позитивных и негативных пациенток по BRCA-мутациям.

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The author declares that she has no competing interests.

Вклад автора. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Author's contribution. The author declares the compliance of her authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациентки подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kuroki L, Guntupalli SR. Treatment of epithelial ovarian cancer. *BMJ*. 2020;371:m3773. DOI:10.1136/bmj.m3773
- Lawson-Michod KA, Watt MH, Grieshober L, et al. Pathways to ovarian cancer diagnosis: a qualitative study. *BMC Womens Health*. 2022;22(1):430. DOI:10.1186/s12905-022-02016-1
- Webb PM, Jordan SJ. Global epidemiology of epithelial ovarian cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2024;21(5):389-400. DOI:10.1038/s41571-024-00881-3
- Torre LA, Trabert B, DeSantis CE, et al. Ovarian cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(4):284-96. DOI:10.3322/caac.21456
- Wang M, Bi Y, Jin Y, Zheng ZJ. Global Incidence of Ovarian Cancer According to Histologic Subtype: A Population-Based Cancer Registry Study. *JCO Glob Oncol*. 2024;10:e2300393. DOI:10.1200/GO.23.00393
- Wild CP, Weiderpass E, Stewart BW. World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2020.
- Oberaigner W, Miniccozi P, Bielska-Lasota M, et al. Survival for ovarian cancer in Europe: the across-country variation did not shrink in the past decade. *Acta Oncol*. 2012;51(4):441-53. DOI:10.3109/0284186X.2011.653437
- Shabir S, Gill PK. Global scenario on ovarian cancer – Its dynamics, relative survival, treatment, and epidemiology. *Adesh University Journal of Medical Sciences & Research*. 2020;2:17-25. DOI:10.25259/AUJMSR_16_2019
- Hamidou Z, Causeret S, Dabakuyo TS, et al. Population-based study of ovarian cancer in Côte d'Or: prognostic factors and trends in relative survival rates over the last 20 years. *BMC Cancer*. 2010;10:622. DOI:10.1186/1471-2407-10-622
- Cancer State Facts: Ovarian Cancer. Available at: <https://seer.cancer.gov/stat-facts/html/ovary.html>. Accessed: 15.04.2024.
- Maleki Z, Vali M, Nikbakht HA, et al. Survival rate of ovarian cancer in Asian countries: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2023;23(1):558. DOI:10.1186/s12885-023-11041-8
- Ries LA. Ovarian cancer. Survival and treatment differences by age. *Cancer*. 1993;71(2 Suppl.):524-9. DOI:10.1002/cncr.2820710206
- Каирбаева М.Ж. Выживаемость больных раком яичников в зависимости от прогностических факторов. *Медицина и экология*. 2009;3(52):62-5 [Kairbayeva MZh. Survival rate of patients with ovarian carcinoma depending on prognostic factors. *Medicine and Ecology*. 2009;3(52):62-5 (in Russian)].
- Журман В.Н. Клиническая значимость патологоанатомического типа опухоли при распространенных формах рака яичников. *Современная Онкология*. 2023;25(2):241-3 [Zhurman VN. Clinical significance of the pathological type of tumor in common forms of ovarian cancer. *Journal of Modern Oncology*. 2023;25(2):241-3 (in Russian)]. DOI:10.26442/18151434.2023.2.202091
- Matz M, Coleman MP, Carreira H, et al. Worldwide comparison of ovarian cancer survival: Histological group and stage at diagnosis (CONCORD-2). *Gynecol Oncol*. 2017;144(2):396-404. DOI:10.1016/j.ygyno.2016.11.019
- Громов Д.Д., Светлакова А.В., Чемакина О.В., и др. Предикторы выживаемости при раке яичников: популяционное исследование по данным областного регистра рака. *Вопросы онкологии*. 2023;3:406-14 [Gromov DD, Chemakina OV, Svetlakova AV. Predictors of survival in ovarian cancer: a population-based study using data from the cancer registry. *Voprosy Onkologii*. 2023;3:406-14 (in Russian)]. DOI:10.37469/0507-3758-2023-69-3-406-414
- Tetsche MS, Dethlefsen C, Pedersen L, et al. The impact of comorbidity and stage on ovarian cancer mortality: a nationwide Danish cohort study. *BMC Cancer*. 2008;8:31. DOI:10.1186/1471-2407-8-31
- Журман В.Н. Влияние молекулярно-генетических характеристик на прогноз впервые выявленного серозного рака яичников high-grade III-IV стадии в зависимости от вариантов лечения. *Поволжский онкологический вестник*. 2022;13(4):17-24 [Zhurman VN. Influence of molecular genetic characteristics on the prognosis of newly diagnosed high-grade III-IV stage serous ovarian cancer depending on treatment options. *Oncology Bulletin of the Volga Region*. 2022;13(4):17-24 (in Russian)]. DOI:10.32000/2078-1466-2022-4-17-24
- Zhang J, Ding H, Zhang F, et al. New trends in diagnosing and treating ovarian cancer using nanotechnology. *Front Bioeng Biotechnol*. 2023;11:1160985. DOI:10.3389/fbioe.2023.1160985

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.06.2024

Статья принята к печати / The article accepted for publication: 07.12.2024

Диагностика синдрома растущей тератомы

И.В. Нечушкина^{✉1}, Н.А. Сусулева^{1,2}, Е.И. Бойченко^{1,2}, В.М. Нечушкина^{3,4}, П.А. Керимов², А.Б. Рябов⁵

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

³АНО «Научно-образовательный центр «Евразийская онкологическая программа «ЕАФО»», Москва, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия;

⁵ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Большое внимание в последние годы уделяется изучению клинического течения и своевременной диагностики синдрома растущей тератомы. Исследования показали, что поздняя диагностика процесса ведет к невозможности оперативного удаления опухоли, основного метода лечения больных с синдромом. В литературном обзоре указаны основные критерии для диагностики синдрома. Дифференциальная диагностика проводится с глиоматозом брюшины и злокачественными герминогенными опухолями. Огромное значение для правильной диагностики и своевременного выбора лечения имеет комплексное обследование.

Ключевые слова: синдром растущей тератомы, герминогенные опухоли, онкология, диагностика

Для цитирования: Нечушкина И.В., Сусулева Н.А., Бойченко Е.И., Нечушкина В.М., Керимов П.А., Рябов А.Б. Диагностика синдрома растущей тератомы. Современная Онкология. 2024;26(4):438–440. DOI: 10.26442/18151434.2024.4.202903

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Diagnosis of growing teratoma syndrome: A review

Innessa V. Nechushkina^{✉1}, Natalja A. Susuleva^{1,2}, Elena I. Boychenko^{1,2}, Valentina M. Nechushkina^{3,4}, Polad A. Kerimov², Andrey B. Ryabov⁵

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

²Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

³Educational and Research Center "Eurasian Oncology Program "EAF0" ANO, Moscow, Russia;

⁴Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia;

⁵National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia

Abstract

In recent years a lot of attention has been paid to the research of the clinical course and timely diagnosis of the growing teratoma syndrome. Late diagnosis makes surgery (which is the main treatment for the patients) impossible. The literature review presents the main diagnostic criteria of the syndrome. Differential diagnosis includes peritoneal gliomatosis and malignant germ cell tumors. A comprehensive evaluation is of great importance for the correct diagnosis and timely treatment.

Keywords: growing teratoma syndrome, germ cell tumors, oncology, diagnosis

For citation: Nechushkina IV, Susuleva NA, Boychenko EI, Nechushkina VM, Kerimov PA, Ryabov AB. Diagnosis of growing teratoma syndrome: A review. Journal of Modern Oncology. 2024;26(4):438–440. DOI: 10.26442/18151434.2024.4.202903

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Нечушкина Иннеса Викторовна** – д-р мед. наук, проф., проф. каф. детской онкологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: ivnechushkina@mail.ru; SPIN-код: 2727-9401

Сусулева Наталья Александровна – д-р мед. наук, проф. каф. детской онкологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, врач – детский онколог отделения химиотерапии гемобластозов Научно-исследовательского института детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». SPIN-код: 4877-8120

Бойченко Елена Игоревна – канд. мед. наук, доц., доц. каф. детской онкологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, детский онколог хирургического отделения №2 Научно-исследовательского института детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». SPIN-код: 3685-6147

Нечушкина Валентина Михайловна – д-р мед. наук, зам. дир. по научной работе, гл. науч. сотр. АНО ЕАФО, проф. каф. онкологии, лучевой терапии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО ПИМУ. SPIN-код: 8523-6798

Керимов Полад Акшенович – д-р мед. наук, зав. детским онкологическим отделением хирургических методов лечения детей с опухолями торакоабдоминальной локализации и опорно-двигательного аппарата Научно-исследовательского института детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». SPIN-код: 1985-1699

Рябов Андрей Борисович – д-р мед. наук, зам. ген. дир. по хирургии ФГБУ «НМИЦ радиологии». SPIN-код: 9810-5315

[✉]**Innessa V. Nechushkina** – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: ivnechushkina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9322-9466

Natalja A. Susuleva – D. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-0678-1720

Elena I. Boychenko – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0001-9216-7147

Valentina M. Nechushkina – D. Sci. (Med.), Educational and Research Center "Eurasian Oncology Program "EAF0" ANO, Privolzhsky Research Medical University. ORCID: 0000-0002-1855-9692

Polad A. Kerimov – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-3225-1109

Andrey B. Ryabov – D. Sci. (Med.), National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0002-1037-2364

Введение

В русскоязычной литературе за последние 10 лет найдено всего несколько публикаций, посвященных синдрому растущей тератомы. Авторы отмечают сложности диагностики и необходимость ранней диагностики для получения максимального эффекта от лечения [1–3]. Важно распространять знания о данном заболевании, так как в клинической картине синдрома растущей тератомы присутствует нарастание интенсивности роста образования по мере увеличения сроков его существования. Основным методом лечения на данный момент является хирургический, поэтому необходима своевременная диагностика до развития потенциальной неоперабельности опухоли.

Критерии синдрома

С. Logothetis и соавт. сформулировали основные критерии для диагностики синдрома растущей тератомы:

- нормализация сывороточных маркеров;
- увеличение размеров или числа поражений или одномоментное увеличение размеров и числа поражений в течение проведения химиотерапии (ХТ) или после ее завершения;
- наличие только зрелой тератомы в удаленной опухоли у пациентов с несеминной герминогенной опухолью [4].

На этом основаны диагностика синдрома растущей тератомы и сроки дополнительных обследований с целью предотвращения запущенности процесса и невозможности удаления образования.

Однако очень сложно провести дифференциальную диагностику прогрессирования опухолевого процесса, оценить рост опухолевых масс на фоне лечения при нечувствительности опухолевых клеток к ХТ или рост глиоматозных опухолевых масс. В то же время это крайне важно для правильного выбора тактики лечения.

По данным многих авторов, нет точных рентгенологических признаков, указывающих на наличие синдрома растущей тератомы. Диагноз окончательно может быть поставлен только на основании клинических, лабораторных и рентгенологических данных. Каждое исследование в отдельности может позволить только заподозрить развитие синдрома.

В случае развития синдрома растущей тератомы у 40% больных отмечено уменьшение размеров опухоли в начале лечения, а затем увеличение на более поздних курсах. Этот клинический признак указывает на возможное развитие синдрома [5].

У больных с определяемыми маркерами и их снижением в процессе лечения следует заподозрить возможное развитие синдрома растущей тератомы. Повышение СА-125 также может указывать на этот процесс.

Появление дополнительных опухолевых образований или увеличение опухоли в размерах на фоне лечения у больных с герминогенными опухолями любой локализации требует дополнительного обследования пациентов.

Методы обследования

Синдром растущей тератомы не имеет специфических проявлений при компьютерно-томографическом (КТ) исследовании, но некоторые находки КТ могут указывать на развитие синдрома растущей тератомы [6, 7]. Признаки развития синдрома описаны Е. Moscovici и соавт. в 1991 г.: увеличение размеров опухолевых масс, четкие границы с окружающими тканями, появление кальцификатов и кистозных включений внутри образования [8]. Появление кист в растущих массах, установленных при КТ-исследовании, – одна из важных характеристик синдрома растущей тератомы [9]. Последующие исследования подтвердили значение указанных факторов, возникающих в процессе лечения больных или его окончания [6, 10, 11]. Данных за инвазию в окружающие органы или ткани нет. Изменения в опухоли сходны с проявлениями дермоидной кисты, которые хорошо описаны [12, 13]. Для незрелой тератомы типичны большие размеры, менее четкие контуры, преобладание солидного компонента, наличие фокусов геморрагий [12]. Однако все признаки синдрома растущей тератомы определяются в той или иной степени и при исследовании герминогенных опухолей, что значительно затрудняет дифференциальную диагностику [6].

Оставалась надежда, что исследование методом позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с глюкозой может помочь в диагностике синдрома. По мнению N. Aide и соавт., положительные находки более характерны для различных опухолей, а отрицательные – для некроза опухоли или зрелой тератомы [14]. Дальнейшие исследования показали, что зрелая тератома при ПЭТ-исследовании тоже накапливает глюкозу. По мнению R. Nariprasad и соавт., ПЭТ-исследование также не может дифференцировать синдром растущей тератомы и рецидив герминогенной опухоли [15]. S. Kikawa и соавт. считают, что ПЭТ-исследование необходимо делать с определением уровней СА 19-9, что повышает возможности диагностики синдрома растущей тератомы [16].

Генетические исследования

Окончательный диагноз можно поставить только при изучении морфологического строения опухоли, но и здесь существуют свои трудности. Следует четко дифференцировать метастазы герминогенной опухоли, глиоматоз, особенно его узловую форму, и синдром растущей тератомы. Генетические исследования позволили преодолеть сложности дифференциальной диагностики. D. Best и соавт. в 2004 г. доказали путем ДНК-анализа различную природу тератом и глиоматоза. Изучение ДНК нормальных и опухолевых тканей глиоматоза показало наличие генетического материала материнского и отцовского, т.е. ткани являлись гетерозиготными, тогда как тератома – гомозиготной [17, 18]. Глиоматоз представляет отдельные независимые опухоли, не связанные с первичной тератомой. Дальнейшие исследования показали ведущую роль гена SOX2 в развитии глиоматоза [19–24]. Однако J. Phi и соавт. установили наличие гена SOX2 не только в клетках глиоматоза, но и в зрелых и незрелых тератомах [25]. Необходимыми стали дополнительные поиски для совершенствования дифференциальной диагностики. Определение глияльного фибриллярного кислого белка (glial fibrillary acidic protein – GFAP) предложено L. Truong и соавт. для диагностики глиоматоза [26]. Спустя десятилетия значение белка GFAP для диагностики глиоматоза нашло свое подтверждение. Определение белков GFAP и S100 protein – важный фактор в диагностике глиоматоза [24]. Белок GFAP свидетельствует о доброкачественности опухолевых клеток [27, 28]. Для улучшения дифференциальной диагностики при проведении иммуногистохимических исследований необходимо исследование генов OCT4 и NANOG, которые характерны для герминогенных опухолей и их нет в глиоматозных разрастаниях.

Выявление мутации гена супрессора опухолевого роста (PTEN) может указывать на риск развития синдрома растущей тератомы. В исследованиях мутация гена PTEN у больных с герминогенными опухолями яичников сопровождается быстрым развитием синдрома растущей тератомы. Этот факт установлен у девочки 2 лет с герминогенной опухолью яичника и развитием синдрома растущей тератомы [29]. Девочка после удаления левых придатков матки по поводу опухоли яичника размером 9×8,8×5,6 см получила три курса ХТ по схеме ВЕР. Гистологическое исследование удаленной опухоли показало наличие зрелой тератомы, аденокарциномы, эмбриональной карциномы, опухоли желточного мешка и хориокарциномы. Уровень хорионического гонадотропина стал нормальным через 1,5 мес, а альфа-фетопротеина – через 4 мес после операции. Через 7 мес после завершения ХТ выявлено появление новых опухолевых масс брюшной полости. Морфологическое строение удаленных опухолевых масс соответствовало зрелой тератоме. При обследовании у данной пациентки выявлена мутация гена PTEN. Мутация указанного гена проявляется в виде PTEN-ассоциированного синдрома гамартонных опухолей с увеличением риска развития рака молочной железы, эндометрия, щитовидной железы, почек, кишки и редкими случаями рака яичников. В данном случае у больной диагностирована герминогенная опухоль яичника с наличием аденокарциномы.

Изучение всех данных дополнительных методов обследования делает возможным своевременную постановку правильного диагноза. Мутация гена PTEN ассоциируется у больных с герминогенными опухолями яичника с развитием осложнения

в виде синдрома растущей тератомы. Ранняя диагностика синдрома и своевременное удаление опухоли позволяют избежать неэффективных методов лечения, в том числе и ХТ [7].

Заключение

Для синдрома растущей тератомы характерно его развитие после проведения нескольких курсов ХТ или после завершения лечения. Сообщения о сроках диагностики синдрома очень разнятся от самых ранних на фоне начальных курсов ХТ до самых поздних через 12 лет после проведенной ХТ [8, 30, 31]. Учитывая все диагностические трудности, большинство специалистов настаивают на регулярном обследовании для оценки динамики процесса и своевременной диагностики синдрома растущей тератомы.

Таким образом, своевременная диагностика необходима до начала интенсивного роста образования и развития неоперабельности опухоли [32]. Для предупреждения этого Р. Spiess и соавт. предлагают регулярные осмотры пациентов, получивших ХТ, возможно, уже после II курса ХТ для обеспечения тщательного мониторинга изменений в размерах и структуре опухоли [31]. Радиологическое обследование для раннего выявления синдрома после двух курсов ХТ особенно показано больным из группы риска [33]. Рекомендованы регулярные обследования с КТ-исследованием каждые 6 мес первый год и ежегодно не менее 4 лет [9, 34]. Следует также подчеркнуть,

что лечение и обследование больных необходимо проводить на базе специализированных учреждений, имеющих опыт лечения таких пациентов.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. И.В. Нечушкина, В.М. Нечушкина – сбор данных, написание текста; Н.А. Сусулева, Е.И. Бойченко, П.А. Керимов, А.Б. Рябов – замечания, редактирование.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. I.V. Nechushkina, V.M. Nechushkina – data collection, writing the text; N.A. Susuleva, E.I. Boychenko, P.A. Kerimov, A.B. Ryabov – comments, editing.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Желудкова О.Г., Шишкина А.В., Коновалов А.Н., и др. Синдром растущей тератомы у пациента с интракраниальной герминативно-клеточной опухолью. *Журнал «Вопросы нейрохирургии» им. Н.Н. Бурденко*. 2015;79(3):69-74 [Zheludkova OG, Shishkina LV, Kononov AN, et al. Growing teratoma syndrome in patient with intracranial germ cell tumor. *Burdenko's Journal of Neurosurgery*. 2015;79(3):69-74 (in Russian)]. DOI:10.17116/neiro201579369-74
2. Синиченкова К.Ю., Тютюкова У.С., Ликарь Ю.Н., и др. Сложности диагностики синдрома растущей тератомы на примере двух клинических наблюдений. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунологии в педиатрии*. 2020;19(4):126-52 [Sinichenkova KYu, Tyutikova ES, Likar YuN, et al. Challenges in the diagnosis of growing teratoma syndrome: two case reports. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2020;19(4):126-52 (in Russian)]. DOI:10.2428/1726-1708-2020-19-4-126-132
3. Калимуллин Б.А., Осипова И.В., Шапиро В.Ю., и др. Клинический случай синдрома растущей тератомы у подростка с герминогенной опухолью яичка. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунологии в педиатрии*. 2023;22(4):144-50 [Kalimullin BA, Osipova IV, Shapiro VYu, et al. Growing teratoma syndrome in an adolescent with a testicular germ cell tumor: a case report. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2023;22(4):144-50 (in Russian)]. DOI:10.2428/1726-1708-2023-22-4-144-150
4. Logothetis CJ, Samuels MI, Trindade A, Johnson DE. The growing teratoma syndrome. *Cancer*. 1982;50(8):1629-35.
5. Jeffery GM, Theaker JM, Lee AH, et al. The growing teratoma syndrome. *Br J Urol*. 1991;67(2):195-202.
6. Tangitgamol S, Manusirivithaya S, Leelahakom S, et al. The growing teratoma syndrome: a case report and a review of literature. *Int J Gynecol Cancer*. 2006;16:384-90.
7. Soufi M, Lupinacci RM, Godiris-Petit G, et al. Growing teratoma syndrome of the ovary presenting with liver metastasis: report of a case. *Eur J Gynecol Oncol*. 2015;36(4):473-6.
8. Moscovic E, Jobling T, Fisher C, et al. Retroconversion of immature teratoma of the ovary: CT appearances. *Clin Radiol*. 1991;43(6):402-8.
9. Andre F, Fizazi K, Culine S, et al. The growing teratoma syndrome: results of therapy and long-term follow-up of 33 patients. *Eur J Cancer*. 2000;36(11):1389-94.
10. Tongaonkar HB, Deshmone VH, Dalal AV, et al. Growing teratoma syndrome. *J Surg Oncol*. 1994;55(1):56-60.
11. Nimkin K, Gupta P, McCauley R, et al. The growing teratoma syndrome. *Pediatr Radiol*. 2004;34(3):259-62.
12. Outwater EK, Siegelman ES, Hunt JL. Ovarian teratomas: tumor types and imaging characteristics. *Radiographics*. 2001;21:475-90.
13. Lee DJ, Djaladat H, Tadros NN, et al. Growing teratoma syndrome: clinical and radiographic characteristics. *Int J Urol*. 2014;21:905-8. DOI:10.1111/iju.12466
14. Aide N, Comoz F, Sevin E. Enlarging residual mass after treatment of a nonseminomatous germ cell tumor: growing teratoma syndrome or cancer recurrence? *J Clin Oncol*. 2007;25:4494-6. DOI:10.1200/JCO.2007.12.7530
15. Hariprasad R, Kumar L, Janga D, et al. Growing teratoma syndrome of ovary. *Int J Clin Oncol*. 2008;13:83-7.
16. Kikawa S, Todo Y, Minobe S, et al. Growing teratoma syndrome of the ovary: a case report with FDG-PET findings. *J Obstet Gynaecol Res*. 2011;37(7):926-32.
17. Best DH, Butz GM, Moller K, et al. Molecular analysis of an immature ovarian teratoma with gliomatosis peritonei and recurrence suggest genetic independence of multiple tumors. *Int J Oncol*. 2004;25(1):17-25.
18. Kwan MY, Kalle W, Lau GT, Chan JK. Is gliomatosis peritonei derived from the associated ovarian teratoma. *Hum Pathol*. 2004;35:685-8.
19. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*. 2006;126:663-76.
20. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell*. 2007;131:861-72.
21. Nogales EF, Preda O, Dulcey I. Gliomatosis peritonei as a natural experiment in tissue differentiation. *Int J Dev Biol*. 2012;56:969-74.
22. Maucksch C, Jones KS, Connor B. Concise review: the involvement of Sox2 in direct reprogramming of induced neural stem/precursor cell. *Stem Cells Transl Med*. 2013;2:579-83.
23. Liang L, Zhang Y, Malpica A, et al. Gliomatosis peritonei: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 21 cases. *Mod Pathol*. 2015;28:1613-20.
24. Zhao T, Liu Y, Jiang H, et al. Management of bilateral malignant ovarian germ cell tumors: Experience of a single institute. *Mol Clin Oncol*. 2016;5(2):383-7.
25. Phi JH, Park SH, Paek SH, et al. Expression of SOX2 in mature and immature teratomas of central nervous system. *Mod Pathol*. 2007;20:742-8. DOI:10.1038/modpathol.3800793
26. Truong LD, Jurco S, McGavran MH. Gliomatosis Peritonei: report of two cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol*. 1982;6:443-9.
27. Gu S, Wu YM, Hong L, et al. Glial fibrillary acidic protein expression is an indicator of teratoma maturation in children. *World J Pediatr*. 2011;7:262-5.
28. Wang D, Jia CW, Feng RE, et al. Gliomatosis peritonei: a series of eight cases and review of the literature. *J Ovarian Res*. 2016;9(1):45-51. DOI:10.1186/s13048-016-0256-5
29. Tullius BP, Shankar SP, Cole S, et al. Novel heterozygous mutation in the PTEN gene associated with ovarian germ cell tumor complicated by growing teratoma syndrome and overgrowing in two-year-old female. *Pediatr Blood Cancer*. 2019:e27788. DOI:10.1002/pbc.27788
30. Willis GW, Hajdu SI. Histologically benign teratoid metastasis of testicular embryonal carcinoma: report of five cases. *Am J Clin Pathol*. 1973;59(3):338-43.
31. Spiess PE, Kassouf W, Brown GA, et al. Surgical management of growing teratoma syndrome: the M.D. Anderson cancer center experience. *J Urol*. 2007;177(4):1330-4.
32. Gorbatiy V, Spiess PE, Pisters LL. The growing teratoma syndrome: current review of the literature. *Indian J Urol*. 2009;25:186-9.
33. Scavuzzo A, Santana Rios ZA, Noveron NR, Jimenez Rios MA. Growing teratoma syndrome. *Case Rep Urol*. 2014;2014:139425. DOI:10.1155/2014/139425
34. Matsushita H, Arai K, Fukase M, et al. Growing teratoma syndrome of the ovary after fertility-sparing surgery and successful pregnancy. *Gynecol Obstet Invest*. 2010;69(4):221-3. DOI:10.1159/000273205

Статья поступила в редакцию /

The article received: 09.03.2024

Статья принята к печати /

The article accepted for publication: 07.12.2024



OMNIDOCTOR.RU

Первый в России опыт применения протокола редифференцировки опухоли у пациента с BRAF+ прогрессирующим, резистентным к радиойодтерапии папиллярным раком щитовидной железы

К.Ю. Слащук, М.В. Рейнберг✉, С.С. Серженко, М.С. Шеремета, П.А. Никифорович

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Дифференцированный рак щитовидной железы (ДРЩЖ) характеризуется достаточно благоприятным прогнозом и высокой общей выживаемостью (ОВ), но у 10–15% пациентов могут выявляться отдаленные метастазы, преимущественно в легкие. Отсутствие накопления радиоактивного йода ^{131}I при 1-м курсе радиойодтерапии (РЙТ) или отсутствие значимого ответа на РЙТ может быть отмечено у 20–50% пациентов с распространенными формами заболевания, что позволяет их классифицировать как резистентных к РЙТ (РЙР). Прогноз для РЙР пациентов менее благоприятный, 5-летняя ОВ составляет 50%, по сравнению с неагрессивными формами ДРЩЖ, для которых 10-летняя ОВ достигает 98%. В настоящее время стандартом лечения данной категории пациентов является применение мультикиназных ингибиторов, направленных в основном на рецептор к эндотелиальному фактору роста сосудов до прогрессирования заболевания или полного ответа на терапию. Однако последние исследования указывают на возможность восстановления способности накопления ^{131}I опухолевой клеткой при наличии мутации в гене *BRAF V600E* после предвзвешенной таргетной терапии BRAF-/MEK-ингибиторами (редифференцировки опухоли). В статье описан случай 56-летнего пациента с диагностированным папиллярным раком щитовидной железы. За время наблюдения отмечалось прогрессирование заболевания за счет роста отдаленных метастазов в легких, после 2 курсов РЙТ суммарной активностью ^{131}I 9,3 Гбк подтверждена РЙР. В ходе молекулярно-генетического исследования блоков с первичной опухолью выявлена мутация *V600E* в гене *BRAF*. Проведен онкологический консилиум в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», пациенту предложена терапия таргетными BRAF-/MEK-ингибиторами. Через 6 нед комбинированной таргетной терапии по данным диагностической скинтиграфии всего тела отмечен повышенный захват ^{131}I в легких, что свидетельствовало о редифференцировке опухоли и позволило провести повторный курс высокодозной РЙТ активностью 7,5 Гбк. Через 6 мес после лечения отмечалась положительная рентгенологическая динамика: частичный ответ с уменьшением размеров метастатических очагов в обоих легких составил до 40% на момент публикации данных. Учитывая отсутствие выраженных нежелательных явлений, пациент продолжил таргетную терапию с целью подготовки к последующему курсу РЙТ. Таким образом, применение BRAF-/MEK-ингибиторов в комбинации с РЙТ может рассматриваться в качестве опции у пациентов с РЙР ДРЩЖ. Данная стратегия может значительно улучшить прогноз и качество жизни пациентов с агрессивными формами ДРЩЖ.

Ключевые слова: дифференцированный рак щитовидной железы, радиойодрезистентность, *BRAF V600E*, таргетная терапия, ^{131}I , редифференцировка

Для цитирования: Слащук К.Ю., Рейнберг М.В., Серженко С.С., Шеремета М.С., Никифорович П.А. Первый в России опыт применения протокола редифференцировки опухоли у пациента с BRAF+ прогрессирующим, резистентным к радиойодтерапии папиллярным раком щитовидной железы. Современная Онкология. 2024;26(4):441–446. DOI: 10.26442/18151434.2024.4.202983

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

Дифференцированный рак щитовидной железы (ДРЩЖ) в большинстве случаев обладает наиболее благоприятным течением и низким уровнем летальности среди онкологических заболеваний других локализаций. Болезнь-специфическая выживаемость составляет 71–99% в зависимости от исходной группы риска [1], выживаемость без прогрессирования – в среднем 82,7–95,5% [2, 3]. При этом примерно 10–15% пациентов могут иметь распространенные формы заболевания и отдаленные метастазы на момент постановки диагноза либо в процессе динамического наблюдения. Первой линией терапии метастазов ДРЩЖ отдаленных локализаций является применение радиоактивного йода ^{131}I . Согласно мировой

практике до 20–50% больных с распространенными формами РЩЖ не достигают стойкой ремиссии [4, 5]. К группе резистентных к радиойодтерапии (РЙР и РЙТ) можно отнести пациентов с изначально ненакапливающими ^{131}I метастазами, либо в достаточной степени не отвечающих на РЙТ, либо с прогрессированием заболевания после одного или нескольких курсов высокодозной РЙТ [6, 7]. Прогноз для этих пациентов значительно отличается от общепопуляционного для ДРЩЖ, 5 и 10-летняя общая выживаемость (ОВ) в этой группе составляет 50 и 10% соответственно [8, 9]. Применение мультикиназных ингибиторов (МКИ) для таких больных может значительно улучшить прогноз, увеличивая выживаемость без прогрессирования в среднем более чем на 26 мес и ОВ –

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Рейнберг Мария Валентиновна** – врач-эндокринолог, аспирант ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: mreinberg911@gmail.com; SPIN-код: 7959-9623

Слащук Константин Юрьевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., врач-онколог, эндокринолог отд-ния радионуклидной терапии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». SPIN-код: 3079-8033

Серженко Сергей Сергеевич – врач-радиолог, рентгенолог отд-ния радионуклидной диагностики ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

Шеремета Марина Сергеевна – канд. мед. наук, зав. отд-нием радионуклидной терапии, врач-эндокринолог ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

Никифорович Петр Алексеевич – канд. мед. наук, зам. глав. врача по онкологии, врач-хирург, онколог ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

✉ **Marie V. Reinberg** – endocrinologist, Endocrinology Research Centre. E-mail: mreinberg911@gmail.com; ORCID: 0009-0002-1632-2197

Konstantin Yu. Slashchuk – Cand. Sci. (Med.), Endocrinology Research Center. ORCID: 0000-0002-3220-2438

Sergei S. Serzhenko – radiologist, Endocrinology Research Centre. ORCID: 0000-0003-2326-1396

Marina S. Sheremeta – Cand. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre. ORCID: 0000-0003-3785-0335

Petr A. Nikiforovich – Cand. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre. ORCID: 0000-0003-4031-5050

The first experience in Russia of applying a tumor differentiation protocol in a patient with progressive, radioiodine-refractory BRAF-positive papillary thyroid cancer. Case report

Konstantin Yu. Slashchuk, Marie V. Reinberg[✉], Sergei S. Serzhenko, Marina S. Sheremeta, Petr A. Nikiforovich
Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Abstract

Differentiated thyroid cancer (DTC) has a fairly favorable prognosis and a high overall survival (OS). However, approximately 10–15% of patients develop distant metastases, primarily to the lungs. No uptake of radioactive iodine ¹³¹I during the first course of radioactive iodine therapy (RAI-T) or the absence of a significant response to RAI-T can be noted in 20–50% of patients with advanced forms of the disease, which enables them to be classified as RAI-T-resistant (RAIR). The prognosis for RAIR patients is less favorable, with a 5-year OS of 50%, compared to 10-year OS of up to 98% in non-aggressive forms of DTC. Currently, multikinase inhibitors, mainly targeting vascular endothelial growth factor receptors, are the standard treatment for these patients. However, recent studies suggest that tumor cells can restore the ability to uptake ¹³¹I in the presence of a mutation in the *BRAF V600E* gene following prior treatment with BRAF-/MEK inhibitors (tumor redifferentiation). The article presents a case of a 56-year-old patient diagnosed with papillary thyroid cancer. During the observation, the disease progression was noted due to the growth of distant metastases to the lungs after two courses of RAI-T with a total activity of ¹³¹I 9.3 GBq, confirming RAIR. Molecular genetic study of the primary tumor tissue block revealed a mutation of the *BRAF V600E* gene. An oncological team board was held at the National Medical Research Center for Endocrinology, and the patient was offered therapy with targeted BRAF-/MEK inhibitors. After 6 weeks of therapy, the diagnostic whole-body scintigraphy with ¹³¹I showed increased uptake in the lungs, prompting a repeated course of high-dose RAI-T with an activity of 7.5 GBq. Six months following treatment, radiological improvement was observed: partial response with a reduction in the size of metastatic lung lesions by 40% at the time of data publication. The patient continued targeted therapy due to the absence of severe adverse events. Thus, BRAF-/MEK inhibitors combined with RIT can be considered as an option in patients with RAIR DTC. This strategy can potentially significantly improve both prognosis and quality of life in patients with aggressive forms of DTC.

Keywords: differentiated thyroid cancer, radioactive iodine therapy resistance, *BRAF V600E*, targeted therapy, ¹³¹I, redifferentiation

For citation: Slashchuk KYu, Reinberg MV, Serzhenko SS, Sheremeta MS, Nikiforovich PA. The first experience in Russia of applying a tumor differentiation protocol in a patient with progressive, radioiodine-refractory BRAF-positive papillary thyroid cancer. Case report. Journal of Modern Oncology. 2024;26(4):441–446. DOI: 10.26442/18151434.2024.4.202983

до 70 мес [10]. Однако МКИ являются фактически последней зарегистрированной медикаментозной линией терапии у таких пациентов. Применяемые для лечения РПР ДРЩЖ препараты (ленватиниб и сорафениб) могут проявлять высокий профиль токсичности, что часто приводит к снижению дозы и, как следствие, меньшей их эффективности. При длительном приеме неизбежно происходит «ускользание» эффекта от терапии [11, 12]. Учитывая данные факторы, изучаются молекулярно-генетически обоснованные варианты терапии с целью редифференцировки опухоли, возможной, например, при наличии мутации в гене *BRAF V600E*, позволяющей восстановить и/или усилить способность опухолевой клетки к захвату ¹³¹I. Возможность наличия открытого радиойодчувствительного «окна» для проведения РИТ может приводить к более длительной стабилизации заболевания, увеличению выживаемости и снижению потенциального токсического эффекта от длительной таргетной терапии (ТТ). Агностический подход, заключающийся в выборе ТТ на основании генетических aberrаций и сигнальных путей, выявленных в опухоли вне зависимости от ее локализации, становится одним из перспективных направлений в онкологии. Применение дабрафениба и траметиниба при лечении ДРЩЖ проводится off-label, что, учитывая ограниченную доступность препаратов, лимитировало использование данного метода ранее. Между тем предварительные результаты зарубежных исследований свидетельствуют о потенциально более высокой эффективности и безопасности подобного лечения по сравнению со стандартным применением МКИ, которые все еще остаются доступны во 2-й линии терапии и обладают сравнительно большей токсичностью. В связи с этим была рассмотрена возможность применения альтернативной тактики лечения. В данной статье нами представлен первый российский опыт ТТ с частичным ответом на лечение в течение одного года у пациента с прогрессирующим РПР папиллярным РЩЖ (ПРЩЖ) и мутацией в гене *BRAF V600E*.

Описание клинического случая

Пациент М., 56 лет. В 2023 г. впервые обнаружен многоузловой зоб в результате планового медицинского осмотра. По данным ультразвукового исследования щитовидной железы (ЩЖ) визуализировались множественные узловые образования обеих долей ЩЖ, наибольшее – в левой доле размерами до 24×20 мм (EU-TIRADS не описан), а также измененные лимфатические узлы (ЛУ) зоны боковой клетчатки шеи с обеих сторон. При тонкоигольной аспирационной биопсии узла левой доли диагностирована форма по классификации Bethesda V, при пересмотре стеклов – Bethesda VI. При гормональном обследовании показатели тиреоидной функции были в пределах нормы, показатель кальцитонина составлял менее 2 пг/мл.

По данным компьютерной томографии (КТ) от января 2023 г. визуализировались множественные очаговые образования в обоих легких.

В феврале 2023 г. в Медицинском радиологическом научном центре им. А.Ф. Цыба – филиале ФГБУ «НМИЦ радиологии» выполнена тиреоидэктомия, селективная шейная диссекция с обеих сторон (уровень II–IV). По данным гистологического заключения: на фоне неинвазивных фолликулярных опухолей с ядрами папиллярного типа в левой доле, перешейке и правой доле, мультифокальный рост неинкапсулированного ПРЩЖ с прорастанием капсулы, лимфоваскулярной инвазией; периневральная инвазия отсутствовала. В прилежащей клетчатке в 4 из 6 ЛУ обнаружены метастазы ПРЩЖ без экстранодальной инвазии. В паравазальной клетчатке в 5 из 14 ЛУ выявлены метастазы ПРЩЖ с экстранодальной инвазией (ENE+). Пациент стадирован как pT2N1bM1 pul, IVb стадия [13]. Послеоперационный период проходил без осложнений, признаков гипопаратиреоза не выявлено, инициирована терапия левотироксином натрия в супрессивной дозе.

Через 1 мес проведен 1-й курс РИТ активностью ¹³¹I 4,0 Гбк на фоне отмены левотироксина натрия. На момент проведения терапии отмечено повышение тиреоглобулина (ТГ) до

737 нг/мл на фоне показателя тиреотропного гормона (ТТГ) 38,4 мМЕ/л, при низком уровне антител к ТГ. На посттерапевтической сцинтиграфии всего тела (птСВТ), совмещенной с однофотонной эмиссионной КТ отмечался захват ^{131}I в очагах в проекции ложа ЩЖ (остаточная тиреоидная ткань), 17% от счета над всем телом, а также множественные солидные очаги в легких максимальным размером до 13 мм, часть из которых низкоинтенсивно накапливали ^{131}I (9% от счета над всем телом при планарной СВТ).

Через 6 мес (в сентябре 2023 г.) при динамической КТ органов грудной клетки без внутривенного контрастирования отмечалась отрицательная динамика в виде увеличения размеров отдельных очагов. В обоих легких сохранялись множественные солидные очаги с четкими ровными контурами, расположенные интрапаренхиматозно и субплеврально, размером от 2 до 15 мм (рис. 1, а, с). Увеличение в размере отдельных очагов до 20% в течение 9 мес (по сравнению с КТ от января 2023 г.) соответствовало одному из критериев РЙР (прогрессирование очагов, несмотря на проведение терапии радиоактивным йодом).

Пациент консультирован радиологом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». Учитывая высокий процент накопления ^{131}I в проекции ложа ЩЖ, соответствующий остаточной тиреоидной ткани и низкоинтенсивный захват ^{131}I в очаговых образованиях обоих легких, рекомендован 2-й курс РЙТ на фоне инъекций рекомбинантного человеческого ТТГа – рчТТГа (стандартный протокол: 2 инъекции по 0,9 мг/мл, внутримышечно 2 дня до госпитализации с интервалом 24 ч).

В сентябре 2023 г. проведен 2-й курс РЙТ в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» активностью ^{131}I 5,35 Гбк. На момент терапии уровень ТГ составил 315 нг/мл, на фоне ТТГ – 92 мМЕ/л. На птСВТ, несмотря на высокодозную терапию ^{131}I , накопление радиофармацевтического препарата (РФП) отсутствовало (рис. 2, а). С целью поисков дополнительных возможностей ТТ выполнено молекулярно-генетическое исследование блоков с первичной опухолью: выявлена мутация V600E в гене BRAF, PD-L1 позитивный статус; патогенных транслокаций ALK, NTRK не выявлено.

По решению онкологического консилиума врачей ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», опираясь на данные международных клинических исследований (MERAIODE Phase II, ERRITI Phase II, NCT04619316), рекомендовано рассмотреть применение BRAF-, MEK-ТТ off-label, с дальнейшим проведением РЙТ при восстановлении захвата ^{131}I по данным диагностической СВТ (дСВТ).

С 26 октября по 10 декабря 2023 г. пациенту проводили терапию дабрафенибом (BRAF-ингибитор) в дозе 150 мг 2 раза в сутки и траметинибом (MEK-ингибитор) в дозе 2 мг/сут. Через 6 нед приема ТТ выполнена дСВТ с 70 Мбк ^{131}I : в области грудной клетки отмечалось симметричное высокоинтенсивное накопление РФП, включение в легкие составляло 55% от счета над всем телом.

Предположена редифференцировка опухоли на фоне терапии, принято решение о выполнении повторного курса высокодозной РЙТ. В декабре 2023 г. проведена РЙТ активностью ^{131}I 7,21 Гбк на фоне 4-недельной отмены левотироксина натрия. На момент терапии показатель ТТГ составил 44 мМЕ/л, ТТ – 214 нг/мл, антител к ТГ – 17,27 МЕ/мл (<115).

По данным птСВТ: в проекции ложа ЩЖ очаги гиперфиксации РФП не определяются. В проекции грудной клетки определяется интенсивное симметричное накопление ^{131}I . Включение в легкие составляет 38,7% от счета над всем телом (см. рис. 2, б).

На фоне комбинированной терапии по данным КТ-контроля от марта 2024 г. отмечалась положительная динамика в виде уменьшения размеров большинства очаговых образований легких до 40% (см. рис. 1, б, д).

За период течения заболевания согласно данным ультразвукового исследования ложа ЩЖ и ЛУ шеи – без признаков рецидива. Пациент продолжает находиться на постоянной терапии левотироксином натрия в режиме «мягкой супрессии» с целевым значением ТТГ 0,1–0,5 мМЕ/л, учитывая плохую переносимость супрессивной терапии. За время наблюдения зафиксированы немногочисленные нежелательные

Рис. 1. КТ органов грудной клетки без внутривенного контрастирования: а – аксиальный срез до ТТ (сентябрь 2023 г.); б – аксиальный срез через 3 мес после редифференцировки опухоли и курса РЙТ (март 2024 г.); в – корональный срез до ТТ (сентябрь 2023 г.); д – корональный срез через 3 мес после редифференцировки опухоли и курса РЙТ (март 2024 г.).
Fig. 1. Non-enhanced chest computed tomography: а – axial section before targeted therapy (September 2023); б – axial section 3 months after tumor redifferentiation and a course of radioactive iodine therapy (March 2024); в – coronal section before targeted therapy (September 2023); д – coronal section 3 months after tumor redifferentiation and a course of radioactive iodine therapy (March 2024).

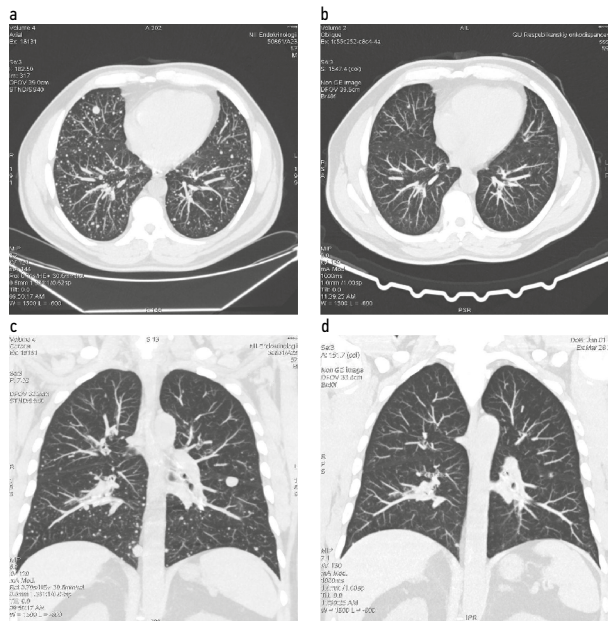
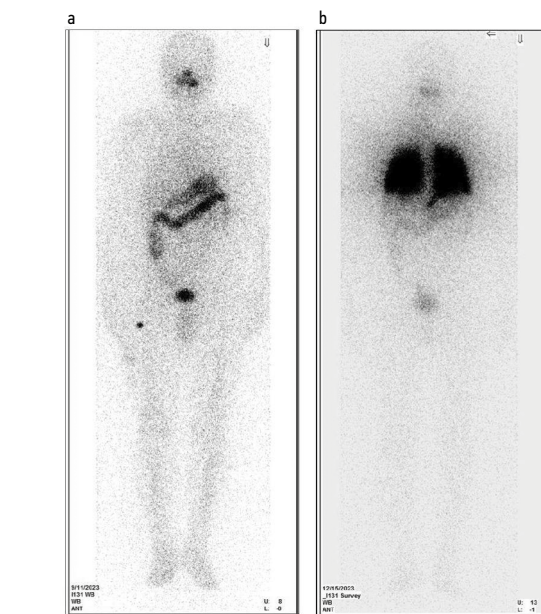


Рис. 2. Посттерапевтическая сцинтиграфия всего тела: а – после 2-го курса РЙТ (до редифференцировки, сентябрь 2023 г.); б – после 3-го курса РЙТ (после редифференцировки, декабрь 2023 г.).
Fig. 2. Post-treatment whole-body scintigraphy: а – after the 2nd course of radioactive iodine therapy (before redifferentiation, September 2023); б – after the 3rd course of radioactive iodine therapy (after redifferentiation, December 2023).



явления (НЯ), не превышающие уровня по Grade 1–2-й степени. Преимущественно пациент предъявлял жалобы на слабость и сухость слизистых. После проведения последнего курса РЙТ пациент отмечал припухлость в области правой околоушной слюнной железы в ответ на кислую пищу, что было расценено как постлучевой сиалоаденит. Учитывая отсутствие воспалительных признаков, дискомфорта, само-

Таблица 1. Сводные данные работ по редифференцировке РЙР ДРЩЖ с опубликованными результатами Table 1. Summary of radioactive iodine therapy-resistant differentiated thyroid cancer redifferentiation studies with published results					
Авторы	Тип исследования	Число участников	Схема терапии	Протокол исследования	Ответ на терапию
S. Leboulleux и соавт. (2021 г.) [22]	Проспективное многоцентровое открытое исследование II фазы, NCT 03244956	21	Дабрафениб 150 мг 2 раза в сутки + траметиниб 2 мг/сут	дСВТ _{0д} → дСВТ _{28д} (рЧТТГα), на фоне терапии → РЙТ _{35д} 5,5 Гбк → птСВТ	Увеличение захвата ¹³¹ I у 11/21 (65%) на дСВТ _{28д} , у 20/21 на птСВТ (95%); ЧО (6 мес) – 38%; С (6 мес) – 52%, П (6 мес) – 10%
O. Bernocchi и соавт. (2021 г.) [25]	Клинический случай	1	Дабрафениб 150 мг 2 раза в сутки + траметиниб 2 мг/сут	дСВТ _{0д} → дСВТ _{28д} (рЧТТГα) → РЙТ сразу после дСВТ 7,99 Гбк → + 1 нед ТТ после РЙТ	Восстановление захвата ¹³¹ I, ЧО со значительным снижением ТТ
S. Rothenberg и соавт. (2015 г.) [26]	Проспективное одноцентровое исследование	10	Дабрафениб 150 мг 2 раза в сутки + траметиниб 2 мг/сут	дСВТ _{23д} рЧТТГα → РЙТ _{38д} 5,5 Гбк по результатам дСВТ _{23д} → птСВТ _{42д} , отмена терапии	Восстановление захвата ¹³¹ I у 6/10 (60%); 2 – ЧО (6 мес); 4 – С (6 мес)
M. Weber и соавт. (2022 г.) [27]	Проспективное одноцентровое исследование	20	Дабрафениб 150 мг 2 раза в сутки + траметиниб 2 мг/сут или только траметиниб 2 мг/сут	дСВТ _{21д} Тироген → РЙТ _{28д} 11,1 Гбк по результатам дСВТ _{21д} → отмена терапии через 2 дня после РЙТ	Восстановление захвата ¹³¹ I у 7/20 (35%); С – 5/7 (71%); ЧО – 1/7 (14%); П – 1/7 (14%)
T. Jaber и соавт. (2018 г.) [28]	Ретроспективное исследование	13	7 пациентов (BRAF+) – дабрафениб 150 мг 2 раза в сутки; 1 (BRAF+) – вемурафениб; 1 (BRAF+) – комбинированная терапия; 2 пациента (RAS+) – траметиниб 2 мг/сут; 1 пациент (RAS+) – исследуемый МЕК-ингибитор	3,5 мес ТТ в среднем → дСВТ → РЙТ в среднем 7,4 Гбк → отмена ТТ после РЙТ	Восстановление захвата ¹³¹ I у 9/13 (69%); 3 – ЧО (8 мес); 6 – С (8 мес)
L. Dunn и соавт. (2019 г.) [29]	Пилотное исследование	10	вемурафениб 960 мг – 4 нед	¹²⁴ I ПЭТ/КТ _{0д} → ¹²⁴ I ПЭТ/КТ _{28д} дозиметрия → РЙТ → отмена ТТ	Восстановление захвата ¹³¹ I 4/10 (40%); ЧО (6 мес) – 2/4; С – 2/4
A. Irvani и соавт. (2019 г.) [30]	Ретроспективное исследование	6	2 пациента (BRAF+) – вемурафениб 960 мг 2 раза в сутки + кобиметиниб 60 мг/сут	¹⁸ F-ФДГ ПЭТ/КТ _{0д} → ¹⁸ F-ФДГ ПЭТ/КТ _{28д} + ¹²⁴ I ПЭТ/КТ дозиметрия → РЙТ ~ 7,5 Гбк по результатам → отмена ТТ через 2–5 дней	2/2 восстановление захвата ¹³¹ I; ЧО (16,6 мес) – 2
			3 пациента (NRAS+) – траметиниб 2 мг/сут 4 нед		1/3 восстановление захвата ¹³¹ I. ЧО (16,6 мес) – 1
			1 пациент (BRAF+) – дабрафениб 150 мг 2 раза в сутки		1/1 – восстановление захвата ¹³¹ I, С (16,6 мес) – 1
A. Ho и соавт. (2013 г.) [31]	Пилотное исследование	20	9 пациентов (BRAF+), 5 пациентов (NRAS+) – селуметиниб 75 мг 2 раза в сутки	¹²⁴ I ПЭТ/КТ _{0д} (Тироген) → ¹²⁴ I ПЭТ/КТ _{30д} (Тироген) → РЙТ по результатам дозиметрии → отмена ТТ через 2 дня	12/20 (60%) – восстановление захвата ¹³¹ I → 8/12 прошли РЙТ ЧО – 5/8, С – 3/8
O. Huillard и соавт. (2017 г.) [32]	Клинический случай	1	Вемурафениб (7 мес, доза не указана), дабрафениб (3 мес)	Восстановление ¹³¹ I на 2-м курсе РЙТ (5,5 Гбк) после приема вемурафениба → отсутствие захвата на 3-й курс РЙТ (5,5 Гбк) ¹³¹ I после отмены → восстановление захвата ¹³¹ I (4-й курс РЙТ 5,5 Гбк) при терапии дабрафенибом. ЧО (уменьшение очагов максимально на 67%)	
F. Montes de Jesus (2023 г.) [33]	Клинический случай	1	1 пациент, ранее находившийся на терапии ленаватинибом; дабрафениб 150 мг 2 раза в сутки + траметиниб 2 мг/сут	Восстановление захвата ранее йоднегативных очагов. ЧО – 6 мес	
Примечание. _{0д} , _{28д} , _{35д} , _{42д} , _{21д} – день на момент выполнения исследования, ¹⁸ F-ФДГ – фтордезоксиглюкоза, меченная короткоживущим изотопом ¹⁸ F, ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография, С – стабилизация, ЧО – частичный ответ, П – прогрессирование.					

стоятельный регресс жалобы, рекомендована консервативная терапия.

На момент написания публикации пациент продолжает находиться в процессе ТТ, по решению врачебного консилиума запланировано проведение 4-го курса РЙТ до достижения разрешенной максимальной безопасной активности с целью полной реализации возможности терапевтического эффекта ¹³¹I.

Обсуждение

BRAF-мутация играет ключевую роль в патогенезе ПРЩЖ и, по данным многочисленных исследований, ассоциируется с развитием РЙР, преимущественно в сочетании с другими генетическими альтерациями. Эффект реализуется через активацию МАРК (митоген-активируемой протеин киназы)-сигнального пути, который ассоциирован как с регуляцией натрий-йодного симпортера, так и с агрессивными свойствами опухолевых клеток [14–16].

В текущей клинической практике, в качестве 1-й линии терапии метастатического прогрессирующего ПРЩЖ применяются МКИ, к которым относятся сорафениб и ленаватиниб,

одобренные в 2013 и 2015 г. по результатам исследований DECISION и SELECT. Основной механизм действия опосредован через ингибирование ангиогенеза, ввиду чего, несмотря на увеличение выживаемости пациентов, они ассоциированы с серьезными НЯ, встречающимися в 40–100% случаев [17]. Так, наиболее распространенными из них являются артериальная гипертензия, протеинурия, диарея, ладонно-подошвенный синдром и другие, что в 75–83% случаев может привести к временной отмене терапии, в 60–68% к снижению дозы, в 9–24% случаев к полному прекращению терапии [18–20].

В процессе лечения у 50% пациентов, спустя в среднем 18 мес лечения, может возникнуть резистентность к терапии МКИ / «ускользание» эффекта от терапии, что значительно ограничивает дальнейшие терапевтические опции [21].

В 2014 г. начато РКИ (II фаза – MERAIODE) по применению BRAF-, МЕК-ингибиторов с целью редифференцировки прогрессирующего метастатического ДРЩЖ [22]. В 2015 г. S. Rothenberg впервые описал случай редифференцировки с применением данного подхода. В последующем другими авторами описаны клинические случаи и исследования по

эффективности предлагаемой терапии (табл. 1). Так, НЯ встречались у большинства больных, преимущественно регистрировались жалобы на слабость, тошноту, диарею, субфебрилитет, кожную сыпь, преобладающее большинство жалоб было уровня по Grade 1–2-й степени, что не приводило к коррекции дозы либо отмене терапии. Ни у одного испытуемого не описаны НЯ 4–5-й степени по Grade. Аналогичная тенденция описана в другом многоцентровом исследовании, выполненном с участием 56 пациентов [23]. Возможным объяснением редифференцировки опухоли и восстановления чувствительности к ^{131}I является ингибирование МАРК-пути с последующей реактивацией механизмов захвата йода, увеличению экспрессии натрий-йодного симпортера и его встраивание в мембрану, а также увеличение экспрессии тиреоидассоциированных белков, участвующих в метаболизме йода [24].

В описанном в данной статье случае BRAF-, MEK-ТТ с использованием дабрафениба и траметиниба привела к значительному уменьшению размеров метастазов в легких, что указывает на потенциальную эффективность данного подхода в некоторых случаях с BRAF+-вариантами РЙР ДРЩЖ.

Преимуществами подхода редифференцировки является появление еще одной потенциальной ступени терапии с минимальными рисками развития НЯ умеренной и тяжелой степени тяжести, сохраняя при этом качество жизни пациента и позволяя применить тераностическую терапию ^{131}I в полном объеме. Предположительно, это позволит добиться лучших результатов лечения заболевания в виде частичного ответа и стабилизации в ответ на комбинированное лечение, отсрочить назначение ТТ, ассоциированной с более выраженным спектром НЯ. Однако необходимы более продолжительные наблюдения для оценки исходов лечения. В случае отсутствия ответа на протокол редифференцировки РЙР ДРЩЖ альтернативным вариантом остается применение зарегистрированных в Российской Федерации таргетных препаратов: левнатиниба, сорафениба, кабозантиниба.

Открытым вопросом такого лечения остается длительность применения комбинированной ТТ до и после проведения РЙТ. Мы полагаем, что в случае хорошей переносимости ТТ возможно продолжить ее применение до развития более выраженных НЯ и/или последующего курса РЙТ. Прогностическая ценность дСВТ для оценки восстановления захвата ^{131}I не ясна, поскольку при введении низких диагностических активностей ^{131}I может достоверно не визуализироваться накопление ^{131}I в очагах опухоли на планарной дСВТ. Так, в исследовании S. Lebouilleux и соавт. по данным птСВТ визуализировалось на 30% больше случаев восстановления захвата ^{131}I , чем при дСВТ [22]. Возможность назначения дополнительного курса РЙТ при негативном результате дСВТ остается дискуссионной.

Потенциальное направление для будущих исследований – применения метода комбинированной специфической

терапии на этапе до проведения 1-го курса РЙТ первично-распространенных опухолей у пациентов с наличием мутации в гене *BRAF V600E* с целью увеличения степени захвата ^{131}I и получения максимальной эффективности от РЙТ.

Заключение

Представленный нами клинический случай демонстрирует новые возможности ведения больных прогрессирующим РЙР РЩЖ. Применение молекулярно-обоснованной терапии позволяет индивидуализировать тактику ведения данной категории пациентов и полностью реализовать возможности тераностического подхода с сохранением хорошего качества жизни при потенциально лучших исходах заболевания в отсутствии серьезных НЯ. Раннее применение расширенного молекулярно-генетического исследования на I этапе терапии целесообразно с целью персонализации ведения больных агрессивными формами ДРЩЖ. Необходимо проведение дальнейших исследований по изучению долгосрочных исходов комбинированной ТТ, а также изучение новых редифференцирующих агентов и тераностических препаратов для лечения агрессивных форм ДРЩЖ.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациент подписал форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Cavalheiro BG, de Matos LL, Leite AKN, et al. Survival in differentiated thyroid carcinoma: Comparison between the 7th and 8th editions of the AJCC/UICC TNM staging system and the ATA initial risk stratification system. *Head Neck*. 2021;43(10):2913–22. DOI:10.1002/hed.26773
- Kunjumohamed FP, Al Rawahi A, Al Busaidi NB, Al Musalhi HN. Disease-free survival of patients with differentiated thyroid cancer: A study from a Tertiary Center in Oman. *Oman Med J*. 2021;36(2):e246. DOI:10.5001/omj.2021.54
- Cao YM, Zhang TT, Li BY, et al. Prognostic evaluation model for papillary thyroid cancer: A retrospective study of 660 cases. *Gland Surg*. 2021;10(7):2170–9. DOI:10.21037/gs-21-100
- Giovannella L, Deandreis D, Vrachimis A, et al. Molecular imaging and theragnostics of thyroid cancers. *Cancers (Basel)*. 2022;14(5):1272. DOI:10.3390/cancers14051272
- Liu J, Liu Y, Lin Y, Liang J. Radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer and redifferentiation therapy. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2019;34(3):215–25. DOI:10.3803/EnM.2019.34.3.215
- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association Guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1–133. DOI:10.1089/thy.2015.0020
- Румянцев П.О., Фомин Д.К., Румянцева У.В. Критерии резистентности высокодифференцированного рака щитовидной железы к терапии радиоактивным йодом. *Опухоли головы и шеи*. 2014;(3):4–9 [Rumyantsev PO, Fomin DK, Rumyantseva UV. Criteria of well-differentiated thyroid carcinoma resistance to radioiodine therapy. *Head and Neck Tumors (HNT)*. 2014;(3):4–9 (in Russian)]. DOI:10.17650/2222-1468-2014-0-3-4-9
- Durante C, Haddy N, Baudin E, et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: Benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(8):2892–9. DOI:10.1210/jc.2005-2838
- Houten PV, Netea-Maier RT, Smit JW. Differentiated thyroid carcinoma: An update. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2023;37(1):101687. DOI:10.1016/j.beem.2022.101687
- Marotta V, Rocco D, Crocco A, et al. Survival predictors of radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer treated with lenvatinib in the real-life. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024;109(10):2541–52. DOI:10.1210/clinem/dgae181

11. Schmidt A, Iglesias L, Klain M, et al. Radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: an uncommon but challenging situation. *Arch Endocrinol Metab.* 2017;61(1):81-9. DOI:10.1590/2359-39970000000245
12. Lorusso L, Pieruzzi L, Biagini A, et al. Lenvatinib and other tyrosine kinase inhibitors for the treatment of radioiodine refractory, advanced, and progressive thyroid cancer. *Onco Targets Ther.* 2016;9:6467-77. DOI:10.2147/OTT.S84625
13. Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. AJCC cancer staging manual. 8th ed. New York: Springer International Publishing, 2017.
14. Shen H, Zhu R, Liu Y, et al. Radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: Molecular mechanisms and therapeutic strategies for radioiodine resistance. *Drug Resist Updat.* 2024;72:101013. DOI:10.1016/j.drug.2023.101013
15. Scheffel RS, Dora JM, Maia AL. BRAF mutations in thyroid cancer. *Curr Opin Oncol.* 2022;34(1):9-18. DOI:10.1097/CCO.0000000000000797
16. Abdullah MI, Junit SM, Ng KL, et al. Papillary thyroid cancer: Genetic alterations and molecular biomarker investigations. *Int J Med Sci.* 2019;16(3):450-60. DOI:10.7150/ijms.29935
17. Ancker OV, Krüger M, Wehland M, et al. Multikinase inhibitor treatment in thyroid cancer. *Int J Mol Sci.* 2019;21(1):10. DOI:10.3390/ijms21010010
18. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med.* 2015;372(7):621-30. DOI:10.1056/NEJMoa1406470
19. Tahara M, Brose MS, Wirth LJ, et al. Impact of dose interruption on the efficacy of lenvatinib in a phase 3 study in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Eur J Cancer.* 2019;106:61-8. DOI:10.1016/j.ejca.2018.10.002
20. Brose MS, Panaseykin Y, Konda B, et al. A randomized study of lenvatinib 18 mg vs 24 mg in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(3):776-87. DOI:10.1210/clinem/dgab731
21. Tang P, Sheng J, Peng X, et al. Targeting NOX4 disrupts the resistance of papillary thyroid carcinoma to chemotherapeutic drugs and lenvatinib. *Cell Death Discov.* 2022;8(1):177. DOI:10.1038/s41420-022-00994-7
22. Lebourleux S, Cao CD, Zerdoud S, et al. MERAIODE: A redifferentiation phase ii trial with trametinib and dabrafenib followed by radioactive iodine administration for metastatic radioactive iodine refractory differentiated thyroid cancer patients with a BRAFV600E mutation (NCT 03244956). *J Endocr Soc.* 2021;5(Suppl. 1):A876. DOI:10.1210/jendso/bvab048.1789
23. Busaidy NL, Konda B, Wei L, et al. Dabrafenib versus dabrafenib + trametinib in BRAF-mutated radioactive iodine refractory differentiated thyroid cancer: Results of a randomized, phase 2, open-label multicenter trial. *Thyroid.* 2022;32(10):1184-92. DOI:10.1089/thy.2022.0115
24. Ullmann TM, Liang H, Moore MD, et al. Dual inhibition of BRAF and MEK increases expression of sodium iodide symporter in patient-derived papillary thyroid cancer cells in vitro. *Surgery.* 2020;167(1):56-63. DOI:10.1016/j.surg.2019.04.076
25. Bernocchi O, Sirico M, Corona SP, et al. Tumor type agnostic therapy carrying BRAF mutation: Case reports and review of literature. *Pharmaceuticals (Basel).* 2021;14(2):159. DOI:10.3390/ph14020159
26. Rothenberg SM, McFadden DG, Palmer EL, et al. Redifferentiation of iodine-refractory BRAFV600E-mutant metastatic papillary thyroid cancer with dabrafenib. *Clin Cancer Res.* 2015;21(5):1028-35. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-14-2915
27. Weber M, Kersting D, Riemann B, et al. Enhancing radioiodine incorporation into radioiodine-refractory thyroid cancer with MAPK inhibition (ERRIT): A single-center prospective two-arm study. *Clin Cancer Res.* 2022;28(19):4194-202. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-22-0437
28. Jaber T, Waguespack SG, Cabanillas ME, et al. Targeted therapy in advanced thyroid cancer to resensitize tumors to radioactive iodine. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(10):3698-705. DOI:10.1210/jc.2018-00612
29. Dunn LA, Sherman EJ, Baxi SS, et al. Vemurafenib redifferentiation of BRAF mutant, RAI-refractory thyroid cancers. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(5):1417-28. DOI:10.1210/jc.2018-01478
30. Iravani A, Solomon B, Pattison DA, et al. Mitogen-activated protein kinase pathway inhibition for redifferentiation of radioiodine refractory differentiated thyroid cancer: An evolving protocol. *Thyroid.* 2019;29(11):1634-45. DOI:10.1089/thy.2019.0143
31. Ho AL, Grewal RK, Leboeuf R, et al. Selumetinib-enhanced radioiodine uptake in advanced thyroid cancer. *N Engl J Med.* 2013;368(7):623-32. DOI:10.1056/NEJMoa1209288
32. Huillard O, Tenenbaum F, Clerc J, et al. Restoring radioiodine uptake in BRAF V600E-mutated papillary thyroid cancer. *J Endocr Soc.* 2017;1(4):285-7. DOI:10.1210/js.2016-1114
33. Montes de Jesus FM, Espeli V, Paone G, Giovannella L. Add-on radioiodine during long-term BRAF/MEK inhibition in patients with RAI-refractory thyroid cancers: A reasonable option? *Endocrine.* 2023;81(3):450-4. DOI:10.1007/s12020-023-03388-6

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.07.2024

Статья принята к печати / The article accepted for publication: 07.12.2024

Первые результаты многоцентрового нерандомизированного проспективного исследования II фазы изучения эффективности и безопасности индукционной терапии пембролизумабом, цисплатином и 5-фторурацилом у пациентов с нерезектабельным плоскоклеточным раком ротоглотки, гортаноглотки и гортани

О.А. Стативко^{✉1}, И.А. Покатаев¹, С.А. Кравцов¹, Л.Г. Жукова², Д.Л. Строяковский³, Э.Р. Сабитов¹, Е.С. Кузьмина¹, П.С. Феоктистова², Т.Г. Антонова¹, М.А. Лядова^{1,4}, М.В. Носова¹, Р.С. Сыдыкова¹, К.Н. Лисицына¹, Т.Б. Стрельникова³, Г.Р. Ализаде², С.А. Паркс¹, М.М. Долов⁵, А.Х. Тедеева⁵, В.Н. Галкин^{1,6}

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁴Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Новокузнецк, Россия;

⁵Московский международный онкологический центр, Москва, Россия;

⁶ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Высокая токсичность стандартного режима индукционной химиотерапии DCF может компрометировать проведение последующей (химио-) лучевой терапии у пациентов с нерезектабельным плоскоклеточным раком головы и шеи, ухудшая их выживаемость.

Цель. Изучить эффективность и переносимость индукционной иммунохимиотерапии по схеме пембролизумаб + производное платины + 5-фторурацил у пациентов с местно-распространенным плоскоклеточным раком ротоглотки, гортаноглотки или гортани.

Материалы и методы. В проспективное многоцентровое нерандомизированное исследование включались пациенты с PD-L1 – позитивными опухолями III–IVA стадии, ECOG 0–2 и адекватными показателями общего и биохимического анализов крови. После трех циклов индукционной терапии по схеме пембролизумаб + цисплатин + 5-фторурацил пациентам назначалось выполнение II этапа – лучевой или химиолучевой терапии.

Результаты. Всего с января 2022 г. включены 120 пациентов. Средний возраст составил 60 (35–75) лет, большинство – мужчины (105; 87,5%). Объективные ответы оценены у 116 из 120 пациентов. Частота объективного ответа на индукционной фазе составила 62,9% (n=73), в том числе 16,4% (n=19) полных ответов. Среднее изменение таргетных очагов составило –55% (от –100 до 65%). В настоящее время только 7 пациентам по разным причинам вовремя не начата (химио-) лучевая терапия – из-за прогрессирования заболевания (4 пациента) или отказа от дальнейшего лечения (3 пациента). Среди 95 больных, завершивших лучевую терапию, 94,7% получили дозу облучения ≥66 Гр. Частота нежелательных явлений 3–4-й степени составила 30,8%, необходимость госпитализации ввиду токсичности – лишь 5%. Летальности, связанной с токсичностью на фоне индукции, не отмечено. Наиболее часто встречалась гематологическая токсичность в виде нейтропении 3–4-й степени у 28 (23,3%) больных. Иммуноопосредованная токсичность отмечалась редко: у 2 (1,7%) больных – кожная сыпь, у 1 (0,8%) – гипотиреоз. Применение высоких доз цисплатина приводило к тенденции к снижению скорости клубочковой фильтрации (среднее снижение составило 10,5% от исходного уровня), хотя ни одному пациенту не потребовался гемодиализ.

Заключение. Индукционная терапия пембролизумабом в сочетании с цисплатином и 5-фторурацилом обеспечила значимую частоту объективного ответа и приемлемый профиль безопасности при местно-распространенном плоскоклеточном раке ротоглотки, гортаноглотки и гортани. Это практически не влияло на частоту пропуска последующей лучевой терапии. Для оценки долгосрочной эффективности необходимо дальнейшее наблюдение.

Ключевые слова: индукционная химиотерапия, иммунохимиотерапия, нерезектабельный рак головы и шеи, пембролизумаб, распространенный плоскоклеточный рак, рак ротоглотки, рак гортаноглотки, рак гортани

Для цитирования: Стативко О.А., Покатаев И.А., Кравцов С.А., Жукова Л.Г., Строяковский Д.Л., Сабитов Э.Р., Кузьмина Е.С., Феоктистова П.С., Антонова Т.Г., Лядова М.А., Носова М.В., Сыдыкова Р.С., Лисицына К.Н., Стрельникова Т.Б., Ализаде Г.Р., Паркс С.А., Долов М.М., Тедеева А.Х., Галкин В.Н. Первые результаты многоцентрового нерандомизированного проспективного исследования II фазы изучения эффективности и безопасности индукционной терапии пембролизумабом, цисплатином и 5-фторурацилом у пациентов с нерезектабельным плоскоклеточным раком ротоглотки, гортаноглотки и гортани. Современная Онкология. 2024;26(4):447–453. DOI: 10.26442/18151434.2024.4.203019

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Стативко Олеся Алексеевна – зав. химиотерапевтическим отд.-нием №4, врач-химиотерапевт Центра амбулаторной онкологической помощи СБАО Онкологического центра №1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина». E-mail: olesya_stativko@mail.ru; SPIN-код: 3627-0262

✉ Olesia A. Stativko – Department Head, Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Oncological Center No. 1 of Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department". E-mail: olesya_stativko@mail.ru; ORCID: 0009-0002-1084-1551

First results of a multicenter, non-randomized, prospective phase II study of the efficacy and safety of induction therapy with pembrolizumab, cisplatin, and 5-fluorouracil in patients with unresectable squamous cell carcinoma of the oropharynx, hypopharynx and larynx

Olesia A. Stativko^{✉1}, Ilya A. Pokataev¹, Sergey A. Kravtsov¹, Liudmila G. Zhukova², Daniil L. Stroyakovskiy³, Emil R. Sabitov¹, Evgeniya S. Kuzmina¹, Polina S. Feoktistova², Tatiana G. Antonova¹, Marina A. Lyadova^{1,4}, Margarita V. Nosova¹, Rozana S. Sydykova¹, Kristina N. Lisitsyna¹, Tatiana B. Strelnikova³, Gulnara R. Alizade², Sergey A. Parts¹, Magomed M. Dolov⁵, Anna Kh. Tedeeva⁵, Vsevolod N. Galkin^{1,6}

¹Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia;

²Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

³Moscow City Oncology Hospital №62, Moscow, Russia;

⁴Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians – Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Novokuznetsk, Russia;

⁵Moscow International Cancer Center, Moscow, Russia;

⁶Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Background. The approved regimen of induction chemotherapy with docetaxel + cisplatin + 5-fluorouracil has high risk of unacceptable toxicity for many patients with advanced head and neck cancer (HNSCC). Toxicity can also compromise the delivery of the following chemoradiation. In order to improve the results of these pts treatment we conducted a prospective multicenter non-randomized phase II study of induction immunochemotherapy followed by (chemo)radiation and here we report first results of objective response rate (ORR), the safety profile of induction therapy and risk of further radiation therapy omission (NCT05551767).

Materials and methods. The inclusion criteria were: unresectable stage III–IVA cancer of larynx, oropharynx, hypopharynx, PD-L1-positive (CPS≥1) squamous cell cancer, ECOG 0–2. Included pts received 3 cycles of pembrolizumab 200 mg d1+ cisplatin 100 mg/m² d1 + 5-fluorouracil 1000 mg/m²/day 1–4 d followed by (chemo-) radiation.

Results. Since January 2022 a total of 120 pts were included. Median age was 60 (35–75), the majority were male (105; 87.5%). Objective responses were assessed in 116 of 120 pts. ORR on induction phase was 62.9% (n=73), including 16.4% (n=19) of complete responses. Median change of target lesions was –55% (from –100% to 65%). To date, only 7 pts did not start (chemo)radiation in time due to disease progression (4 pts) or refuse of consent (3 pts). Among 95 pts who completed radiation therapy 94.7% received radiation dose ≥66Gy. The incidence of grade 3–4 adverse events was 30.8%, in 6 (5%) pts it required hospitalization. No grade 5 adverse events were observed. The most common toxicity was hematological with neutropenia grade 3–4 in 28 (23.3%) pts. There was mild immune-related toxicity: 2 (1.7%) pts had skin rash and 1 (0.8%) – hypothyroidism. The use of high dose of cisplatin resulted in a trend to decline glomerular filtration rate (median decrease was 10.5% from baseline) although none of pts required hemodialysis.

Conclusion. Induction therapy with pembrolizumab plus cisplatin and 5-fluorouracil provided meaningful ORR and acceptable safety profile in locally advanced HNSCC. It almost did not influence the following radiation therapy omission rate. Further follow-up is needed to assess long-term efficacy.

Keywords: induction chemotherapy, immunochemotherapy, unresectable head and neck cancer, pembrolizumab, advanced squamous cell carcinoma, oropharyngeal cancer, hypopharyngeal cancer, laryngeal cancer

For citation: Stativko OA, Pokataev IA, Kravtsov SA, Zhukova LG, Stroyakovskiy DL, Sabitov ER, Kuzmina ES, Feoktistova PS, Antonova TG, Lyadova MA, Nosova MV, Sydykova RS, Lisitsyna KN, Strelnikova TB, Alizade GR, Parts SA, Dolov MM, Tedeeva AKH, Galkin VN. First results of a multicenter, non-randomized, prospective phase II study of the efficacy and safety of induction therapy with pembrolizumab, cisplatin, and 5-fluorouracil in patients with unresectable squamous cell carcinoma of the oropharynx, hypopharynx and larynx. *Journal of Modern Oncology*. 2024;26(4):447–453. DOI: 10.26442/18151434.2024.4.203019

Информация об авторах / Information about the authors

Покатаев Илья Анатольевич – д-р мед. наук, рук. службы химиотерапевтического лечения Онкологического центра №1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина». SPIN-код: 7338-9428

Кравцов Сергей Анатольевич – д-р мед. наук, зав. отд.-нием опухолей головы и шеи ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина»

Жукова Людмила Григорьевна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, зам. дир. по онкологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»

Строяковский Даниил Львович – канд. мед. наук, зав. отд.-нием химиотерапии ГБУЗ «МГОб №62»

Сабитов Эмиль Рамильевич – врач-онколог, зав. отд.-нием опухолей головы и шеи Центра амбулаторной онкологической помощи ЦАО ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина»

Кузьмина Евгения Сергеевна – врач-онколог, химиотерапевт, зав. отд.-нием химиотерапии ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина». SPIN-код: 9668-5733

Ilya A. Pokataev – D. Sci. (Med.), Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Oncological Center No. 1 of Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department". ORCID: 0000-0001-9864-3837

Sergey A. Kravtsov – D. Sci. (Med.), Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Oncological Center No. 1 of Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department". ORCID: 0000-0002-0681-8976

Liudmila G. Zhukova – D. Sci. (Med.), Corr. Memb. RAS, Loginov Moscow Clinical Scientific Center. ORCID: 0000-0003-4848-6938

Daniil L. Stroyakovskiy – Cand. Sci. (Med.), Moscow City Oncology Hospital №62. ORCID: 0000-0003-1973-1092

Emil R. Sabitov – Department Head, Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Oncological Center No. 1 of Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department". ORCID: 0009-0009-5110-2457

Evgeniya S. Kuzmina – Department Head, Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Oncological Center No. 1 of Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department". ORCID: 0009-0007-2856-5176

Введение

Несмотря на применение комплексного подхода, результаты лечения местно-распространенного рака ротоглотки, гортаноглотки и гортани остаются неудовлетворительными [1]. При невозможности выполнения радикального хирургического лечения диапазон выбора опций терапии ограничивается сочетанием лучевой (ЛТ) и лекарственной терапии. Хотя стандартом лечения нерезектабельного процесса является одновременная химиолучевая терапия (ХЛТ) с использованием цисплатина в дозе 100 мг/м² каждые 3 нед [2], реальная клиническая практика указывает на то, что лишь небольшая доля пациентов начинают, и еще меньшая доля – успешно заканчивают необходимый объем данного лечения [3, 4]. В итоге лечение пациентов часто начинается с этапа индукционной химиотерапии (ХТ) с последующей (химио-) ЛТ при отсутствии прогрессирования [5].

Стандартный режим индукционной ХТ включает комбинацию доцетаксела, цисплатина и 4-суточной инфузии 5-фторурацила (режим DCF). Известная высокая токсичность схемы DCF потребовала разработки режима системной терапии, не уступающего в эффективности, но обладающего меньшей токсичностью. Мы инициировали проспективное многоцентровое нерандомизированное исследование, **цель** которого – изучить эффективность и переносимость индукционной иммунохимиотерапии (ИХТ) по схеме пембролизумаб + производное платины + 5-фторурацил у пациентов с местно-распространенным плоскоклеточным раком ротоглотки, гортаноглотки или гортани. В настоящей работе впервые представлены результаты непосредственной эффективности этого режима лечения, а также данные по безопасности и риску невыполнения в полном объеме последующей радикальной (химио-) ЛТ.

Материалы и методы

Пациенты и протокол лечения

В проспективное многоцентровое исследование включались пациенты, соответствовавшие следующим критериям включения:

- плоскоклеточный рак ротоглотки (p16+: T0-3N3, T4N0-3, p16-: T3-4aN0-1, T1-4aN2-3), гортаноглотки (T2-3N0-3, T1N+, T4aN0-3), гортани III-IVA (T1-2N2-3, T3N2-3, T4aN0-3) стадии (TNM8);
- морфологическая верификация опухоли;
- CPS>1;
- ECOG 0-2;
- возраст старше 18 лет;
- информированное согласие пациентов на участие в исследовании.

В данном исследовании принимали участие три клиники г. Москвы, рутинно оказывающие медицинскую помощь пациентам с карциномами головы и шеи: ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина», ГБУЗ «МГОВ №62», ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова».

В рамках исследования не подразумевалась рандомизация, и все подходящие под критерии включения пациенты получали 3 курса индукционной ИХТ в режиме пембролизумаб 200 мг в 1-й день + цисплатин 100 мг/м² (карбоплатин AUC5 при противопоказаниях с цисплатином) в 1-й день + 5-фторурацил 1000 мг/м²/сут 1–4-й дни, цикл 21 день. Изначальный дизайн исследования предполагал дозу цисплатина 75 мг/м². В последующем, имея первые данные о безопасности лечения, протокол исследования изменялся и предусматривал дозу цисплатина 100 мг/м² внутривенно 1 раз в 3 нед.

После 3 курсов пациентам проводилось контрольное обследование в объеме компьютерной томографии (КТ) органов головы и шеи, грудной полости с внутривенным контрастным

Информация об авторах / Information about the authors

Феокистова Полина Сергеевна – канд. мед. наук, зав. химиотерапевтическим отд-нием №1 ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». SPIN-код: 9638-4788; Author ID: 654495

Антонова Татьяна Галаятдиновна – врач-онколог, зав. дневным стационаром противоопухолевой и лекарственной терапии Онкологического центра №1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина»

Лядова Марина Александровна – канд. мед. наук, зав. химиотерапевтическим отд-нием №1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина», ассистент каф. онкологии НГИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО. SPIN-код: 8220-2854

Носова Маргарита Владимировна – врач-онколог, химиотерапевт ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина».

Сыдыкова Розана Саматовна – врач-онколог, химиотерапевт ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина»

Лисицына Кристина Николаевна – врач-онколог, химиотерапевт ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина»

Стрельникова Татьяна Борисовна – врач-онколог отд-ния химиотерапии ГБУЗ «МГОВ №62»

Ализаде Гулнара Рашид-кызы – врач-онколог отд-ния опухолей головы и шеи ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»

Партс Сергей Адольфович – канд. мед. наук, зам. глав. врача по онкологии ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина». SPIN-код: 1350-6713

Долов Магомед Мустапович – врач-радиотерапевт отд-ния радиотерапии ММОЦ

Тедеева Анна Хасановна – врач-радиотерапевт, зав. отд-нием радиотерапии ММОЦ

Галкин Всеволод Николаевич – д-р мед. наук, проф., глав. врач ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина», каф. онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Polina S. Feoktistova – Cand. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific Center. ORCID: 0000-0002-0340-7119

Tatiana G. Antonova – Department Head, Moscow State Budgetary Healthcare Institution «Oncological Center No. 1 of Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department». ORCID: 0009-0007-6646-7454

Marina A. Lyadova – Cand. Sci. (Med.), Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians – Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow State Budgetary Healthcare Institution «Oncological Center No. 1 of Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department». ORCID: 0000-0002-9558-5579

Margarita V. Nosova – oncologist, Moscow State Budgetary Healthcare Institution «Oncological Center No. 1 of Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department». ORCID: 0009-0003-0622-2528

Rozana S. Sydykova – oncologist, Moscow State Budgetary Healthcare Institution «Oncological Center No. 1 of Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department». ORCID: 0000-0002-5569-3655

Kristina N. Lisitsyna – oncologist, Moscow State Budgetary Healthcare Institution «Oncological Center No. 1 of Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department». ORCID: 0009-0002-6817-4907

Tatiana B. Strelnikova – oncologist, Moscow City Oncology Hospital №62

Gulnara R. Alizade – oncologist, Loginov Moscow Clinical Scientific Center

Sergey A. Parts – Cand. Sci. (Med.), Moscow State Budgetary Healthcare Institution «Oncological Center No. 1 of Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department». ORCID: 0009-0003-9954-4584

Magomed M. Dolov – radiotherapist, Moscow International Cancer Center. ORCID: 0009-0004-5039-7875

Anna Kh. Tedeeva – Department Head, Moscow International Cancer Center

Vsevolod N. Galkin – D. Sci. (Med.), Prof., Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department", Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-6619-6179

Рис. 1. Диаграмма стандарта CONSORT распределения пациентов, включенных в исследование.
Fig. 1. CONSORT standard chart of the distribution of patients included in the study.

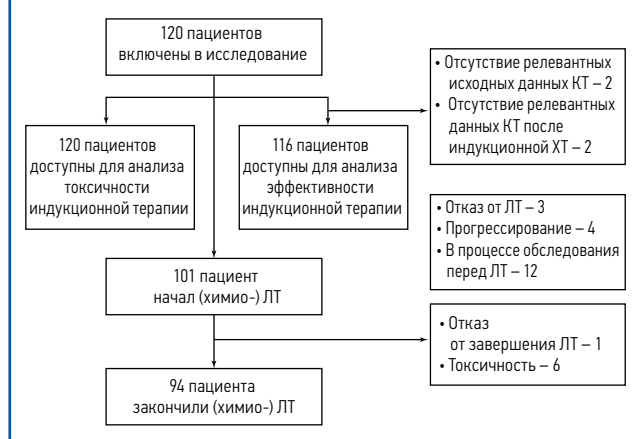
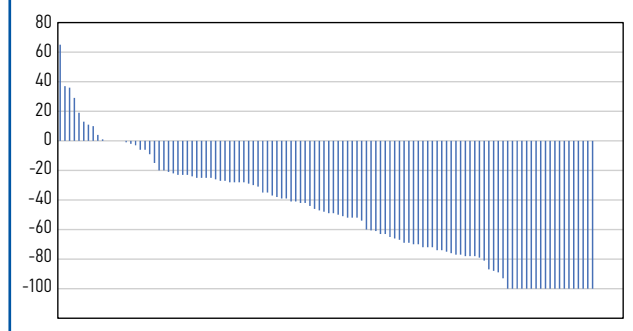


Рис. 2. Гистограмма глубины эффектов на фоне индукционной ИХТ (указан процент изменения суммы измеряемых очагов в сравнении с исходной рентгенологической оценкой).
Fig. 2. Histogram of the depth of effects during induction CT (the percentage change in the sum of the measured foci in comparison with the initial radiological assessment is provided).



усилением, а также ультразвуковое исследование шейных лимфатических узлов с целью оценки эффективности терапии. Пациенты с отсутствием прогрессирования после 3 курсов индукционной терапии получали курс (химио-) ЛТ по радикальной программе. Пациенты с прогрессированием после индукционной ИХТ получали необходимое лечение в соответствии со стандартными принципами лечения (ХЛТ, операция либо паллиативное лекарственное лечение).

Статистический анализ

Статистическая гипотеза основывалась на первичной конечной точке – выживаемости без прогрессирования заболевания, которая рассчитывалась от момента первого курса индукционной терапии до прогрессирования или смерти от любой причины. Медиана времени до прогрессирования по историческим данным – 30 мес [6]. При ошибке первого рода 5% и мощности исследования 80% и ожидаемом снижении относительного риска прогрессирования до 0,5 запланирован набор 120 пациентов в группу.

Анализ непосредственной эффективности индукционной терапии проводился с использованием критериев RECIST 1.1 при сопоставлении данных КТ после трех курсов лечения и данных КТ, выполненной до начала лечения. Оценка глубины эффекта проводилась по формуле: (сумма диаметров измеряемых очагов после трех курсов - сумма исходных диаметров измеряемых очагов)/сумма исходных диаметров измеряемых очагов × 100%.

Анализ токсичности проводился по критериям CTC AE v. 5. Анализ скорости клубочковой фильтрации в динамике для оценки функции почек – по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) от 2021 г. [7].

Таблица 1. Характеристика пациентов в исследовании
Table 1. Characteristics of the study patients

Параметры	Группа пембролизумаб + PF (n=120)
Мужчины, абс. (%)	105 (87,5)
Возраст, лет	
Медиана (мин-макс)	60 (35–75)
Локализация первичной опухоли, абс. (%)	
Гортаноглотка	21 (17,5)
Гортань	12 (10)
Ротоглотка	87 (72,5)
Стадия Т, абс. (%)	
T1-2	27 (22,5)
T3-4	93 (77,5)
Стадия N, абс. (%)	
N0-1	41 (34,2)
N2-N3	79 (65,8)
Статус ECOG, абс. (%)	
0	19 (15,8)
1	89 (74,2)
2	12 (10)
Уровень CPS, абс. (%)	
1–19	87 (72,5)
≥20	33 (27,5)
Установленная перед началом лечения гастростома, абс. (%)	3 (2,5)
Индекс массы тела, кг/м ²	
Медиана (мин-макс)	24,8 (16,3–43,4)

Одобрение исследования и спонсорская поддержка

Исследование выполнено при финансовой поддержке АНО «Московский центр инновационных технологий в здравоохранении» (грантовое соглашение № 2112-10/22).

Исследование одобрено на проблемной комиссии и медицинском совете по онкологии и пластической хирургии Института кластерной онкологии им. проф. Л.Л. Левшина ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), а также локальным этическим комитетом ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина». Исследование зарегистрировано на портале clinicaltrials.gov (номер NCT05551767).

Результаты

В период с апреля 2022 г. в проспективную когорту исследования, получавшую комбинацию пембролизумаба в сочетании с ХТ производным платины и фторурацилом (пембролизумаб + PF), включены 120 пациентов (рис. 1). Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Большинство пациентов имели местно-распространенный рак ротоглотки (72,5%), на рак гортани пришлось 10% пациентов. Удовлетворительное состояние (ECOG 0-1) на момент начала индукционной терапии имели 108 (90%) пациентов, в остальных 12 (10%) случаях состояние пациентов оценивалось как средняя степень тяжести (ECOG 2). У 3 (2,5%) пациентов питание осуществлялось через гастростому. Оцениваемая когорта пациентов имела исходно крайне значительную распространенность опухолевого процесса: статус T3-T4 выявлен в 93 (77,5%) случаях, статус N2-3 – в 79 (65,8%) случаях.

В табл. 2 представлены данные непосредственной эффективности индукционной ИХТ. Эффективность оценена у 116 пациентов из 120 включенных. При оценке после трех курсов терапии 19 (16,4%) пациентов имели полный эффект лечения и 54 (46,6%) – частичный эффект согласно критериям RECIST 1.1. Суммарно 73 (62,9%) пациента имели объективный эффект после индукционной ИХТ. Медиана глубины

объективных эффектов составила -55% и варьировала от -100%, что соответствует полному рентгенологическому эффекту, до +65%, что соответствует прогрессированию заболевания (рис. 2).

Общая частота нежелательных явлений 3–4-й степени режима пембролизумаб + PF составила 30,8% (37 пациентов). Летальных случаев не отмечено. В 6 (5%) случаях потребовалась госпитализация по поводу нежелательных явлений. Самым частым вариантом нежелательных явлений 3–4-й степени оказалась нейтропения, выявленная у 28 (23,3%) пациентов. Доля фебрильной нейтропении составила 1,7% (2 случая). На фоне более высокой дозы цисплатина отмечена тенденция к снижению скорости клубочковой фильтрации: медиана снижения составила 10,5% (от -82,4 до 44,9%). Во всех случаях снижение функции почек не привело к необходимости проведения гемодиализа. Доля пациентов, не завершивших три запланированных курса индукционной терапии, составила 5% (6 пациентов).

Нами проанализирован II этап лечения. Число пациентов, получивших II этап, а также варианты режимов лечения представлены в табл. 3. К настоящему моменту времени 101 (84,2%) пациент получил или получает курс ЛТ или ХЛТ. Следует отметить, что среди 19 пациентов, не начавших курс ЛТ/ХЛТ, 12 пациентов к моменту анализа просто не успели начать запланированный курс ХЛТ (см. рис. 1). Только 7 пациентов не получили запланированный курс ЛТ/ХЛТ в связи с прогрессированием (4 пациента) или отказом от продолжения лечения (3 пациента). Всего 94 (93,1%) пациента, которые начали ЛТ/ХЛТ, завершили полный курс ЛТ, получив суммарную очаговую дозу более 66 Гр.

Обсуждение

Стандартное лечение пациентов с местно-распространенными плоскоклеточными карциномами органов головы и шеи включает применение одновременной ХЛТ с дозой цисплатина 100 мг/м² [2]. В клинической практике факторы, связанные с распространенностью заболевания, включая массивный опухолевый процесс, распад опухоли, алиментарную недостаточность, ограничивают применение данного метода лечения. Ранее несколько рандомизированных исследований представили противоречивые данные по целесообразности использования индукционной ХТ в режиме DCF у пациентов с распространенными плоскоклеточными карциномами органов головы и шеи в сравнении с ХЛТ с дозой цисплатина 100 мг/м² [8–13]. В итоге опция индукционной терапии с последующей ЛТ в клинических рекомендациях рассматривается как альтернативная [2, 5]. Тем не менее противопоказания к интенсивной одновременной ХЛТ склоняют клиницистов к использованию индукционной ХТ с последующим использованием ЛТ со сниженными дозами цитостатиков или вообще без радиосенсибилизаторов [14].

Режим DCF с использованием полных доз цисплатина, доцетаксела и 5-фторурацила имеет высокую токсичность, которая приводит к летальности около 6% [15]. Кроме того, токсичность данного режима может не только не способствовать, но даже ограничивать полноценное использование последующей ХЛТ [16]. Эти обстоятельства не позволяют использовать режим DCF для ряда пациентов, имеющих сопутствующие заболевания или осложнения опухолевого процесса. Ранее предпринимались различные попытки модификации индукционной ХТ, например, замена одного цитостатика на цетуксимаб, использование более низких или сплитированных доз препаратов [17–19]. Однако эти режимы либо не достигли поставленных целей, либо продолжают свое клиническое изучение [20].

Комбинация пембролизумаб + PF является стандартом терапии рецидивирующего и метастатического плоскоклеточного рака органов головы и шеи в случае положительной экспрессии PD-L1 в опухоли [2, 5]. Настоящее многоцентровое проспективное исследование II фазы поставило целью изучить эффективность и безопасность данной комбинации у пациентов в рамках индукционной терапии. Для минимизации

Таблица 2. Непосредственная эффективность индукционной ИХТ Table 2. Immediate efficacy of induction CT	
Критерии эффективности	Результат (n=116)
Объективные эффекты, абс. (%)	
Полный эффект	19 (16,4)
Частичный эффект	54 (46,6)
Объективный эффект (полный и частичный)	73 (62,9)
Стабилизация	36 (31,0)
Прогрессирование	4 (3,4)
Глубина изменения размеров измеряемых по RECIST 1.1 очагов, %	
Медиана (мин-макс)	-55 (от -100 до 65)

Таблица 3. Анализ реализации II этапа лечения (ХЛТ) Table 3. Analysis of the implementation of the second stage of treatment (CRT)	
Показатели	Группа пембролизумаб + PF (n=120), абс. (%)
Начат II этап (ЛТ)	101 (84,2)
Число пациентов, получивших ЛТ без радиосенсибилизатора	11/101 (10,9)
Радиосенсибилизатор	
Цисплатин	16/90 (17,8)
Карбоплатин	74/90 (82,2)
Выполнение всего объема ЛТ	94/101 (93,1)

гетерогенности исследуемой популяции мы остановились на нерезектабельных плоскоклеточных карциномах ротоглотки, гортаноглотки или гортани III–IVA стадии, сделав правку на статус p16 при определении стадии рака ротоглотки. В рамках первого анализа эффективности мы получили частоту объективных эффектов на этапе индукционной терапии, равную 62,9%, включая 16,4% полных эффектов. Для сравнения в исследовании TAX 324, изучавшем режим DCF и PF (производное платины с 5-фторурацилом без доцетаксела), частота объективных эффектов составила 72 и 64% соответственно, частота полных эффектов – 17 и 15% соответственно [13]. В исследовании TAX 323 с аналогичным дизайном частота объективных эффектов составила 68 и 54% соответственно, а частота полных эффектов – 8,5 и 6,6% соответственно [21]. На основании этих данных мы можем сделать вывод о том, что частота эффектов в нашем исследовании сопоставима с режимом DCF. Длительность эффектов и время без прогрессирования в настоящее время не анализировались ввиду недостаточной длительности наблюдения и малого числа событий. Однако опубликованные данные указывают, что длительность эффекта режима, включающего иммунотерапию, превосходит таковую при использовании режимов с использованием только цитостатиков и/или таргетной терапии [22].

Попытки внедрить иммунотерапию в алгоритмы лечения местно-распространенного рака органов головы и шеи предпринимались и ранее. Например, в крупном исследовании III фазы KEYNOTE-412 использование пембролизумаба во время ХЛТ не улучшило отдаленные результаты лечения [23]. В то же время при других злокачественных опухолях, например немелкоклеточном раке легкого, короткий курс неоадьювантной ИХТ продемонстрировал обнадеживающие результаты и недавно стал стандартом лечения пациентов даже при IIIB стадии [24]. Многие коллективы специалистов видят перспективы у подобного подхода при плоскоклеточном раке головы и шеи, и ряд продолжающихся проспективных исследований тестирует эту гипотезу. В текущем году небольшое исследование из Китая представило многообещающие результаты неоадьювантной терапии камрелизумабом в сочетании с ХТ у пациентов с резектабельным раком органов головы и шеи, отметив частоту объективных эффектов 89,6% после четырех курсов [25]. В двух исследованиях ранних фаз

(NCT03114280 и NCT02997332) тестируется добавление иммунотерапии дурвалумабом или пембролизумабом к режиму DCF. В одном исследовании II фазы оценивается эффективность индукционной терапии комбинацией карбоплатина, паклитаксела и ниволумаба (NCT03342911).

В настоящий момент мы получили одни из первых данных по эффективности индукционной ИХТ при распространенных плоскоклеточных карциномах ротоглотки, гортани или гортаноглотки. С одной стороны, они продемонстрировали приемлемую непосредственную эффективность, с другой – удовлетворительную переносимость лечения. Как следствие, минимальное число пациентов не получили последующую радикальную (химио-) ЛТ. Из тех пациентов, которые закончили всю программу лечения, 94,7% пациентов получили необходимую радикальную дозу ЛТ на опухолевые очаги. Мы считаем, что эффективная и малотоксичная индукционная терапия позволяет пациентам лучше подготовиться к радикальной ЛТ за счет уменьшения опухолевой массы, нивелирования осложнений опухолевого процесса и улучшения питания.

Недостатком настоящей работы является незрелость данных для анализа отдаленных результатов лечения и отсутствие рандомизации. Созревание данных для анализа отдаленных результатов и сопоставление результатов с историческими данными по эффективности стандартных в настоящее время методик лечения в будущем позволят судить о потенциальной применимости индукционной ИХТ в рутинной клинической практике лечения пациентов с нерезектабельными карциномами головы и шеи.

Заключение

Исследуемый режим индукционной терапии местно-распространенного плоскоклеточного рака ротоглотки, гортани и гортаноглотки – пембролизумаб + PF продемонстрировал выгодный профиль безопасности и высокую непосредственную эффективность. Использование данного режима не снизило долю пациентов, получивших адекватный объем индукционной ЛТ/ХЛТ. Дальнейшее наблюдение позволит оценить отдаленные результаты данного подхода.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено на проблемной комиссии и медицинском совете по онкологии и пластической хирургии Института кластерной онкологии им. проф. Л.Л. Левшина ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), а также локальным этическим комитетом ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина». Исследование зарегистрировано на портале clinicaltrials.gov (номер NCT05551767). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

Compliance with the ethics principles. The study was approved by the Problem Commission and the Medical Council for Oncology and Plastic Surgery of the L.L. Levshin Institute of Cluster Oncology of the Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), as well as the local ethics committee of the Moscow City Hospital named after S.S. Yudin. The study is registered on the clinicaltrials.gov portal (number NCT05551767). Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикации медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке АНО «Московский центр инновационных технологий в здравоохранении» (грантовое соглашение № 2112-10/22).

Funding source. The study was carried out with the financial support of the Moscow Center for Healthcare Innovations (grant agreement No. 2112-10/22).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Каприн А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022 [Kaprin AD. Zlokachestvennyye novoobrazovaniia v Rossii v 2021 godu (zabolevaemost' i smernost'). Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2022 (in Russian)].
- Болотина Л.В., Владимиров Л.Ю., Деньгина Н.В. Практические рекомендации по лекарственному лечению опухолей головы и шеи. *Злокачественные опухоли*. 2022;12(3s2-1):94-112 [Bolotina LV, Vladimirova Llu, Dengina NV. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniiu opukholei golovy i shei. *Zlokachestvennyye Opukholi*. 2022;12(3s2-1):94-112 (in Russian)].
- Ho KF, Swindell R, Brammer CV. Dose intensity comparison between weekly and 3-weekly Cisplatin delivered concurrently with radical radiotherapy for head and neck cancer: A retrospective comparison from New Cross Hospital, Wolverhampton, UK. *Acta Oncologica*. 2008;47(8):1513-8.
- Strojan P, Vermorken JB, Beitler JJ, et al. Cumulative cisplatin dose in concurrent chemoradiotherapy for head and neck cancer: A systematic review. *Head Neck*. 2016;38(Suppl. 1):E2151-8. DOI:10.1002/hed.24026
- Machiels JP, René Leemans C, Golusinski W, et al.; EHNS Executive Board; ESMO Guidelines Committee; ESTRO Executive Board. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS–ESMO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020;31(11):1462-75. DOI:10.1016/j.annonc.2020.07.011
- Ghi MG, Paccagnella A, Ferrari D, et al. Induction TPF followed by concomitant treatment versus concomitant treatment alone in locally advanced head and neck cancer. A phase II–III trial. *Ann Oncol*. 2017;28(9):2206-12.
- Kramer HJ, Jaar BJ, Choi MJ, et al. An Endorsement of the Removal of Race From GFR Estimation Equations: A Position Statement From the National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. *Am J Kidney Dis*. 2022;80(6):691-6.
- Domenge C, Hill C, Lefebvre JL, et al. Randomized trial of neoadjuvant chemotherapy in oropharyngeal carcinoma. *Br J Cancer*. 2000;83(12):1594-8.
- Hitt R, López-Pousa A, Martínez-Trufero J, et al. Phase III Study Comparing Cisplatin Plus Fluorouracil to Paclitaxel, Cisplatin, and Fluorouracil Induction Chemotherapy Followed by Chemoradiotherapy in Locally Advanced Head and Neck Cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(34):8636-45.
- Iocca O, Farcomeni A, Di Rocco A, et al. Locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: A systematic review and Bayesian network meta-analysis of the currently available treatment options. *Oral Oncol*. 2018;80:40-51.
- Lorch JH, Golubeva O, Haddad RI, et al. Induction chemotherapy with cisplatin and fluorouracil alone or in combination with docetaxel in locally advanced squamous-cell cancer of the head and neck: long-term results of the TAX 324 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2011;12(2):153-9.
- Paccagnella A, Orlando A, Marchiori C, et al. Phase III Trial of Initial Chemotherapy in Stage III or IV Head and Neck Cancers: a Study by the Gruppo di Studio sui Tumori della Testa e del Collo. *JNCI J Nat Cancer Inst*. 1994;86(4):265-72.
- Posner MR, Herschock DM, Blajman CR, et al. Cisplatin and Fluorouracil Alone or with Docetaxel in Head and Neck Cancer. *New Engl J Med*. 2007;357(17):1705-15.

14. Ferrari D, Ghi MG, Franzese C, et al. The Slippery Role of Induction Chemotherapy in Head and Neck Cancer: Myth and Reality. *Front Oncol.* 2020;10:7. DOI:10.3389/fonc.2020.00007
15. Bernadach M, Lapeyre M, Dillies AF, et al. Predictive factors of toxicity of TPF induction chemotherapy for locally advanced head and neck cancers. *BMC Cancer.* 2021;21(1):360.
16. Ko EC, Genden EM, Misiukiewicz K, et al. Toxicity profile and clinical outcomes in locally advanced head and neck cancer patients treated with induction chemotherapy prior to concurrent chemoradiation. *Oncol Rep.* 2012;27(2):467-74. DOI:10.3892/or.2011.1512
17. Fayette J, Fontaine-Delaruelle C, Ambrun A, et al. Neoadjuvant modified TPF (docetaxel, cisplatin, fluorouracil) for patients unfit to standard TPF in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma: a study of 48 patients. *Oncotarget.* 2016;7(24):37297-304.
18. Inhestern J, Schmalenberg H, Dietz A, et al. A two-arm multicenter phase II trial of one cycle chemoselection split-dose docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil (TPF) induction chemotherapy before two cycles of split TPF followed by curative surgery combined with postoperative radiotherapy in patients with locally advanced oral and oropharyngeal squamous cell cancer (TISOC-1). *Ann Oncol.* 2017;28(8):1917-22. DOI:10.1093/annonc/mdx20
19. Lee KW, Koh Y, Kim SB, et al. A Randomized, Multicenter, Phase II Study of Cetuximab With Docetaxel and Cisplatin as Induction Chemotherapy in Unresectable, Locally Advanced Head and Neck Cancer. *Oncologist.* 2015;20(10):1119-20.
20. Dietz A, Wichmann G, Flentje M, et al. Final results of the randomized phase II DeLOS-II trial: Induction chemotherapy (IC) followed by radiotherapy (R) vs. cetuximab (E) plus IC and R for functional larynx preservation in resectable laryngeal and hypopharyngeal cancer (LHSCC). *J Clin Oncol.* 2016;34(Suppl. 15):6025. DOI:10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.6025
21. Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, et al.; EORTC 24971/TAX 323 Study Group. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2007;357(17):1695-704. DOI:10.1056/NEJMoa071028
22. Harrington KJ, Burtress D, Greil R, et al. Pembrolizumab With or Without Chemotherapy in Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Updated Results of the Phase III KEYNOTE-048 Study. *J Clin Oncol.* 2023;41(4):790-802.
23. Machiels JP, Tao Y, Licitra L, et al. Pembrolizumab plus concurrent chemoradiotherapy versus placebo plus concurrent chemoradiotherapy in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-412): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2024;25(5):572-87.
24. Spicer JD, Garassino MC, Wakelee H, et al. Neoadjuvant pembrolizumab plus chemotherapy followed by adjuvant pembrolizumab compared with neoadjuvant chemotherapy alone in patients with early-stage non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-671): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2024;404(10459):1240-52.
25. Wu D, Li Y, Xu P, et al. Neoadjuvant chemo-immunotherapy with camrelizumab plus nab-paclitaxel and cisplatin in resectable locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a pilot phase II trial. *Nat Commun.* 2024;15(1):2177.

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.10.2024

Статья принята к печати / The article accepted for publication: 07.12.2024



OMNIDOCTOR.RU

Промежуточные результаты наблюдательного исследования PERFECTION в популяции пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого

К.К. Лактионов^{1,2}, М.Ю. Федянин^{1,3,4}, Д.Л. Строяковский⁵, А.С. Мочалова⁶, А.Р. Ясиева⁷, Н.В. Фадеева⁸, Ю.С. Шаповалова⁹, О.В. Миронов¹⁰, А.С. Дергунов¹¹, С.В. Орлов¹², Л.А. Васильев^{13,14}, Э.А. Боброва¹⁵, С.А. Орлова¹⁶, А.А. Косухина¹⁷, Н.И. Польшина¹⁵, С.Г. Варданян⁴, А.Ю. Федосеев⁴, К.Ш. Тумасян¹⁷, А.Е. Данилова¹⁸, Т.В. Крашихина¹⁹, Е.И. Цыганкова²⁰, Д.Е. Старицын²¹, О.В. Топоркова¹⁰, М.В. Босхомджиева²², А.В. Султанбаев^{23,24}, М.В. Едаменко¹⁷, В.Н. Дмитриев¹⁷, А.В. Шкрадюк²⁵, К.А. Шкрет²⁶, О.Н. Просяникова²⁷, Е.В. Свечников²⁷, С.Ю. Григорчук²⁷

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия;

³ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр "Коммунарка"» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁵ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁶АО «Группа компаний "Медси"», Москва, Россия;

⁷ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁸ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск, Россия;

⁹ЧУЗ «Клиническая больница "РЖД-Медицина" города Челябинск», Челябинск, Россия;

¹⁰ГБУЗ «Тамбовский областной онкологический клинический диспансер», Тамбов, Россия;

¹¹ГБУЗ «Тверской областной клинический онкологический диспансер», Тверь, Россия;

¹²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

¹³АО «Современные медицинские технологии», Санкт-Петербург, Россия;

¹⁴АНО ВО «Институт современных медицинских технологий», Санкт-Петербург, Россия;

¹⁵ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

¹⁶БУ Чувашской Республики «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Чувашской Республики, Чебоксары, Россия;

¹⁷ОГБУЗ «Белгородский областной онкологический диспансер», Белгород, Россия;

¹⁸Санкт-Петербургское ГБУЗ «Городская поликлиника №106», Санкт-Петербург, Россия;

¹⁹ООО «Московский центр восстановительного лечения», Москва, Россия;

²⁰ГБУЗ МО «Сергиево-Посадская больница №2», Сергиев Посад, Россия;

²¹ГБУЗ Архангельской области «Северодвинская городская клиническая больница №2 скорой медицинской помощи», Северодвинск, Россия;

²²БУ Республики Калмыкия «Республиканский онкологический диспансер им. Э.С. Тимошкаевой», Элиста, Россия;

²³ГБУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан, Уфа, Россия;

²⁴ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия;

²⁵ГБУЗ Республики Крым «Крымский республиканский онкологический клинический диспансер им. В.М. Ефетова», Симферополь, Россия;

²⁶ГБУЗ Свердловской области «Центральная городская клиническая больница №24», Екатеринбург, Россия;

²⁷АО «БИОКАД», Санкт-Петербург, Россия

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Лактионов Константин Константинович – д-р мед. наук, проф., зав. отд.-нием противоопухолевой лекарственной терапии №3 отд. лекарственного лечения Научно-исследовательского института клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», и.о. зав. каф., проф. каф. онкологии и лучевой терапии Института хирургии, каф. онкологии и лучевой терапии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский университет). E-mail: lkoskos@mail.ru

✉ Konstantin K. Laktionov – D. Sci. (Med.), Prof., Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University). E-mail: lkoskos@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4469-502X

Аннотация

Цель. Оценить эффективность и провести мониторинг безопасности применения биоаналога пембролизумаба (препарата Пемброриа) у пациентов с распространенными формами злокачественных новообразований различных локализаций в реальной клинической практике в рамках многоцентрового мультикогортного постмаркетингового проспективного неинтервенционного исследования.

Материалы и методы. В исследование включены пациенты с наличием показаний и отсутствием противопоказаний к применению пембролизумаба в рутинной клинической практике. Первичной переменной эффективности являлась частота наилучшего объективного ответа по данным оценки в течение 6 мес после начала лечения. В статье представлены результаты предварительной оценки эффективности для пациентов с неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого (нпНМРЛ) и плоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого (пНМРЛ) на основе последовательного дизайна Флеминга для однокрупных исследований с 2 стадиями: первой – g1, второй – g2. На основании литературных данных установлены граничные значения для проверки гипотезы, по которым определен размер выборки для каждой стадии.

Результаты

нпНМРЛ. На стадии g1 включены 20 пациентов с медианой возраста 64 года. Медиана длительности наблюдения до оценки наилучшего объективного ответа составила 2,57 мес. У 11 (55%) из 20 пациентов зарегистрирован объективный ответ опухоли на терапию, что позволило доказать эффективность препарата Пемброриа по результатам стадии g1 анализа.

пНМРЛ. На стадии g1 включены 23 пациента, к стадии g2 – еще 23. Медиана возраста всех включенных пациентов составила 66 лет. По результатам стадии g1 анализа принято решение о продолжении набора пациентов для анализа эффективности по первичной конечной точке. На стадии g2 анализа у 22 (47,8%) из 46 пациентов зарегистрирован объективный ответ, что позволило доказать эффективность препарата Пемброриа по результатам стадии g2 анализа. Медиана длительности наблюдения до оценки наилучшего объективного ответа составила 2,88 мес. За 6-месячный период наблюдения в группе пациентов с НМРЛ зарегистрировано 9 нежелательных явлений (НЯ) у 7 (8,4%) пациентов. Связь с исследуемой терапией имели 4 НЯ, которые соответствовали 2-й степени тяжести по СТСАЕ 5.0. Серьезных НЯ не зарегистрировано.

Заключение. В когорте пациентов с НМРЛ эффективность препарата Пемброриа по показателю частоты объективного ответа в настоящем исследовании была сопоставима с эффективностью оригинального пембролизумаба по результатам клинических исследований как у пациентов с нпНМРЛ, так и с пНМРЛ вне зависимости от уровня экспрессии PD-L1 и применяемой схемы терапии пембролизумабом.

Ключевые слова: иммунотерапия, рак легкого, пембролизумаб, немелкоклеточный рак легкого

Для цитирования: Лактионов К.К., Федянин М.Ю., Строяковский Д.Л., Мочалова А.С., Ясиева А.Р., Фадеева Н.В., Шаповалова Ю.С., Миронов О.В., Дергунов А.С., Орлов С.В., Васильев Л.А., Боброва Э.А., Орлова С.А., Косухина А.А., Польшина Н.И., Варданян С.Г., Федосеев А.Ю., Тумасян К.Ш., Данилова А.Е., Крашихина Т.В., Цыганкова Е.И., Старицын Д.Е., Топоркова О.В., Босхомджиева М.В., Султанбаев А.В., Едаменко М.В., Дмитриев В.Н., Шкрадюк А.В., Шкрет К.А., Просяникова О.Н., Свечников Е.В., Григорчук С.Ю. Промежуточные результаты наблюдательного исследования PERFECTION в популяции пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого. Современная Онкология. 2024;26(4):454–466. DOI: 10.26442/18151434.2024.4.203109

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Информация об авторах / Information about the authors

Федянин Михаил Юрьевич – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», науч. консультант ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова», рук. службы химиотерапевтического лечения ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка». SPIN-код: 4381-5628

Строяковский Даниил Львович – канд. мед. наук, зав. отд-нием химиотерапии ГБУЗ «МГОБ №62»

Мочалова Анастасия Сергеевна – д-р мед. наук, врач-онколог, зав. отд-нием противоопухолевой лекарственной терапии АО «ГК «Медси»

Ясиева Айшат Расуловна – врач-онколог дневного стационара противоопухолевой и лекарственной терапии (химиотерапии) Онкологического центра №1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина»

Фадеева Наталья Владимировна – канд. мед. наук, зав. онкологическим отд-нием противоопухолевой лекарственной терапии ГБУЗ ЧОКЦО и ЯМ, гл. внештатный химиотерапевт Минздрава Челябинской области

Шаповалова Юлия Сергеевна – канд. мед. наук, врач – клинический фармаколог ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» г. Челябинск»

Миронов Олег Вячеславович – врач-онколог, зав. химиотерапевтическим отд-нием ГБУЗ ТООКД

Дергунов Александр Сергеевич – зав. отд-нием дневного стационара ГБУЗ ТОКОД

Орлов Сергей Владимирович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., врач-онколог ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». SPIN-код: 7517-4104

Васильев Леонид Анатольевич – д-р мед. наук, гл. врач АО «Современные медицинские технологии», ректор, зав. каф. онкологии и паллиативной медицины АНО ВО ИСМТ

Mikhail Fedyanin – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka". ORCID: 0000-0001-5615-7806

Daniil L. Stroyakovskiy – Cand. Sci. (Med.), Moscow City Oncology Hospital No. 62. ORCID: 0000-0003-1973-1092

Anastasiia S. Mochalova – D. Sci. (Med.), Medsi group JSC (Moscow)

Aishat R. Iasieva – oncologist, Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Oncological Center No. 1 of Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department"

Natal'ia V. Fadeeva – Cand. Sci. (Med.), Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine

Iuliia S. Shapovalova – Cand. Sci. (Med.), Clinical Hospital "RZD-Medicine" of Chelyabinsk

Oleg V. Mironov – oncologist, Department Head, Tambov Regional Oncologic Clinical Dispensary

Aleksandr S. Dergunov – Department Head, Tver Regional Clinical Oncologic Dispensary

Sergey V. Orlov – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. ORCID: 0000-0001-6080-8042

Leonid A. Vasilev – D. Sci. (Med.), Current Medical Technologies JSC, Institute of Modern Medical Technologies (Saint Petersburg). ORCID: 0000-0003-1200-1468

Interim results analysis of the PERFECTION observational study in patients with metastatic non-small cell lung cancer

Konstantin K. Laktionov^{1,2}, Mikhail Fedyanin^{1,3,4}, Daniil L. Stroyakovskiy⁵, Anastasiia S. Mochalova⁶, Aishat R. Iasieva⁷, Natal'ia V. Fadeeva⁸, Iuliia S. Shapovalova⁹, Oleg V. Mironov¹⁰, Aleksandr S. Dergunov¹¹, Sergei V. Orlov¹², Leonid A. Vasilev^{13,14}, El'vira A. Bobrova¹⁵, Svetlana A. Orlova¹⁶, Antonina A. Kosukhina¹⁷, Natal'ia I. Polshina¹⁵, Sergei G. Vardanian⁴, Aleksei Iu. Fedoseev⁴, Karina Sh. Tumasian¹⁷, Anastasiia E. Danilova¹⁸, Tatiana V. Krashikhina¹⁹, Ekaterina I. Tsygankova²⁰, Dmitrii E. Staritsyn²¹, Ol'ga V. Toporkova¹⁰, Mira V. Boskhomdzhieva²², Alexander V. Sultanbaev^{23,24}, Margarita V. Edamenko¹⁷, Vadim N. Dmitriev¹⁷, Aleksandr V. Shkradiuk²⁵, Konstantin A. Shkret²⁶, Oxana N. Proslanikova²⁷, Evgeny V. Svechnikov²⁷, Semyon Yu. Grigorchuk²⁷

¹Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Moscow, Russia;

³Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow, Russia;

⁴Moscow Multidisciplinary Clinical Center „Kommunarka“, Moscow, Russia;

⁵Moscow City Oncology Hospital No. 62, Moscow, Russia;

⁶Meds group JSC, Moscow, Russia;

⁷Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia;

⁸Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia;

⁹Clinical Hospital “RZD-Medicine” of Chelyabinsk, Chelyabinsk, Russia;

¹⁰Tambov Regional Oncologic Clinical Dispensary, Tambov, Russia;

¹¹Tver Regional Clinical Oncologic Dispensary, Tver, Russia;

¹²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

¹³Current Medical Technologies JSC, St. Petersburg, Russia;

¹⁴Institute of Modern Medical Technologies, St. Petersburg, Russia;

¹⁵Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

¹⁶Republican Clinical Oncologic Dispensary, Cheboksary, Russia;

¹⁷Belgorod Regional Oncologic Dispensary, Belgorod, Russia;

¹⁸City Polyclinic No. 106, St. Petersburg, Russia;

¹⁹Moscow Center for Rehabilitation Treatment LLC, Moscow, Russia;

²⁰Sergiev Posad Hospital No. 2, Sergiev Posad, Russia;

²¹Severodvinsk City Clinical Hospital No. 2 of Emergency Medical Care, Severodvinsk, Russia;

²²Timoshkaeva Republican Oncologic Dispensary, Elista, Russia;

²³Republican Clinical Oncology Dispensary, Ufa, Russia;

²⁴Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

²⁵Efetov Crimean Republican Oncologic Clinical Dispensary, Simferopol, Russia;

²⁶Central City Clinical Hospital No. 24, Ekaterinburg, Russia;

²⁷BIOCAD JSC, St. Petersburg, Russia

Информация об авторах / Information about the authors

Боброва Эльвира Анатольевна – врач-онколог
ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»

El'vira A. Bobrova – oncologist, Loginov Moscow Clinical Scientific Center

Орлова Светлана Александровна – зав. отд-нием
противоопухолевой лекарственной терапии
БУ «Республиканский клинический онкологический диспансер»
Минздрава Чувашии

Svetlana A. Orlova – Department Head, Republican Clinical Oncologic
Dispensary (Cheboksary)

Косухина Антонина Анатольевна – зав. отд-нием
дневного стационара химиотерапии ОГБУЗ «Белгородский областной
онкологический диспансер», врач высшей квалификационной
категории

Antonina A. Kosukhina – Department Head, Belgorod Regional Oncologic
Dispensary

Польшина Наталья Ивановна – врач-онколог дневного стационара
по онкологическому профилю ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»

Natal'ia I. Polshina – oncologist, Loginov Moscow Clinical Scientific Center

Варданян Сергей Гаспарович – врач-онколог
ГБУЗ «ММКЦ “Кommunarka”»

Sergei G. Vardanian – oncologist, Moscow Multidisciplinary Clinical Center
„Kommunarka”

Федосеев Алексей Юрьевич – врач-онколог
ГБУЗ «ММКЦ “Кommunarka”»

Aleksei Iu. Fedoseev – oncologist, Moscow Multidisciplinary Clinical
Center „Kommunarka”

Тумасян Карина Шотаевна – зам. глав. врача по мед. части
ОГБУЗ «Белгородский областной онкологический диспансер»

Karina Sh. Tumasian – Deputy Chief doctor, Belgorod Regional Oncologic
Dispensary

Abstract

Aim. To evaluate the efficacy and safety profile of the pembrolizumab biosimilar, Pembroria, in patients with advanced lung cancer in routine clinical practice.

Materials and methods. The patients eligible for pembrolizumab therapy based on standard clinical indications and without contraindications participated in the multicenter, multicohort, post-marketing, prospective, non-interventional study. The primary endpoint was the best objective response rate (ORR) assessed within six months of treatment initiation. This report presents interim analysis for patients with non-squamous non-small cell lung cancer (nsNSCLC) and squamous non-small cell lung cancer (sNSCLC) using Fleming's two-stage single-arm design (stages g1 and g2). Thresholds for hypothesis testing and sample size determination were based on established literature benchmarks.

Results

Non-squamous NSCLC. Stage g1 enrolled 20 patients with a median age of 64 years. The follow-up period for assessing the best objective response was 2.57 months. An objective response was achieved in 55% (11/20) of patients, meeting predefined efficacy criteria at stage g1.

Squamous NSCLC. Stage g1 included 23 patients and based on the results of stage g1, the study proceeded to stage g2 with the enrollment of an additional 23 patients in stage g2, yielding a total of 46 participants with a median age of 66 years. An ORR of 47.8% (22/46) was observed, confirming efficacy of the pembrolizumab biosimilar at stage g2. The median follow-up period to the objective response assessment was 2.88 months.

Across the six-month follow-up period, nine adverse events (AEs) were reported among seven patients (8.4%) in the NSCLC cohort. Four AEs were considered therapy-related and classified as Grade 2 per CTCAE v5.0. No AEs Grade 4/5 were recorded.

Conclusion. In the NSCLC cohort, the pembrolizumab biosimilar (Pembroria) has demonstrated an ORR comparable to that of the reference pembrolizumab reported in clinical trials for both nsNSCLC and sNSCLC, regardless of PD-L1 expression levels or pembrolizumab treatment regimens. These findings support the real-world efficacy and safety of Pembroria in a diverse patient population.

Keywords: immunotherapy, lung cancer, pembrolizumab, non-small cell lung cancer

For citation: Laktionov KK, Fedyanin M, Stroyakovskiy DL, Mochalova AS, Iasieva AR, Fadeeva NV, Shapovalova IuS, Mironov OV, Dergunov AS, Orlov SV, Vasilev LA, Bobrova EA, Orlova SA, Kosukhina AA, Polshina NI, Vardanian SG, Fedoseev Alu, Tumasian KSh, Danilova AE, Krashikhina TV, Tsygankova EI, Staritsyn DE, Toporkova OV, Boskhomdzheva MV, Sultanbaev AV, Edamenko MV, Dmitriev VN, Shkradiuk AV, Shkret KA, Prosiyanikova ON, Svechnikov EV, Grigorchuk SYu. Interim results analysis of the PERFECTiON observational study in patients with metastatic non-small cell lung cancer. *Journal of Modern Oncology*. 2024;26(4):454–466. DOI: 10.26442/18151434.2024.4.203109

Информация об авторах / Information about the authors

Данилова Анастасия Евгеньевна – врач-онколог
СПб ГБУЗ «Городская поликлиника №106»

Крашихина Татьяна Валерьевна – канд. мед. наук,
зав. отд.-нием химиотерапии, врач-онколог ООО МЦВЛ

Цыганкова Екатерина Ивановна – врач-онколог
ГБУЗ МО «Сергиево-Посадская больница №2»

Старицын Дмитрий Евгеньевич – врач-онколог
ГБУЗ АО «СГКБ №2 СМП»

Топоркова Ольга Владимировна – врач-онколог ГБУЗ ТООКД

Босхонджиева Мира Владимировна – зам. глав. врача по мед. части
БУ РК «РОД им. Э.С. Тимосхаевой»

Султанбаев Александр Валерьевич – канд. мед. наук,
зав. отд. противоопухолевой лекарственной терапии ГБУЗ РКОД,
доц. каф. педагогики и психологии ФГБОУ ВО БГМУ

Едаменко Маргарита Владимировна – врач-онколог, зав. отд.-нием
противоопухолевой лекарственной терапии №1 ОГБУЗ «Белгородский
областной онкологический диспансер»

Дмитриев Вадим Николаевич – д-р мед. наук,
зав. отд.-нием противоопухолевой лекарственной терапии №2
ОГБУЗ «Белгородский областной онкологический диспансер»

Шкрадюк Александр Викторович – зав. отд.-нием
противоопухолевой лекарственной терапии №2
ГБУЗ РК «КРОКД им. В.М. Ефетова»

Шкрет Константин Александрович – зав. Центром амбулаторной
онкологической помощи ГБУЗ СО «ЦГКБ №24»

Просяникова Оксана Николаевна – канд. мед. наук,
рук. группы «Онкология» АО «БИОКАД»

Свеchnikov Евгений Вячеславович – канд. мед. наук,
федеральный мед. советник АО «БИОКАД»

Григорчук Семен Юрьевич – менеджер группы «Онкология»
АО «БИОКАД»

Anastasiia E. Danilova – oncologist, City Polyclinic No. 106
(Saint Petersburg)

Tatiana V. Krashikhina – Cand. Sci. (Med.), Moscow Center
for Rehabilitation Treatment LLC. ORCID: 0000-0001-7567-8308

Ekaterina I. Tsygankova – oncologist, Sergiev Posad Hospital No. 2

Dmitrii E. Staritsyn – oncologist, Severodvinsk City Clinical Hospital No. 2
of Emergency Medical Care

Ol'ga V. Toporkova – oncologist, Tambov Regional Oncologic Clinical
Dispensary

Mira V. Boskhomdzheva – Deputy Chief doctor, Timoshkaeva Republican
Oncologic Dispensary (Elista)

Alexander V. Sultanbaev – Cand. Sci. (Med.), Republican Clinical Oncologic
Dispensary, Bashkir State Medical University. ORCID: 0000-0003-0996-5995

Margarita V. Edamenko – oncologist, Belgorod Regional Oncologic
Dispensary

Vadim N. Dmitriev – D. Sci. (Med.), Belgorod Regional Oncologic
Dispensary

Aleksandr V. Shkradiuk – Department Head, Efetov Crimean Republican
Oncologic Clinical Dispensary

Konstantin A. Shkret – Department Head, Central City Clinical Hospital
No. 24 (Ekaterinburg). ORCID: 0009-0009-6547-9095

Oxana N. Prosiyanikova – Cand. Sci. (Med.), BIOCAD JSC.
ORCID: 0009-0005-3684-6301

Evgeny V. Svechnikov – Cand. Sci. (Med.), BIOCAD JSC.
ORCID: 0009-0003-0556-1931

Semyon Yu. Grigorchuk – Oncology group manager, BIOCAD JSC.
ORCID: 0009-0007-2358-9662

Введение

За последние десятилетия в лечении распространенного немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) достигнут значимый прогресс, в первую очередь за счет внедрения в практику ингибиторов иммунных контрольных точек (ИИКТ) как в самостоятельном варианте, так и в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами. Данный класс препаратов способен реактивировать специфический адаптивный противоопухолевый иммунный ответ Т-клеток, обращая вспять иммунное ускользание и, соответственно, способствуя гибели опухолевых клеток.

Хронологически первым препаратом из группы ИИКТ, получившим регистрацию при НМРЛ в России, стал Китруда® (пембролизумаб), показанием к применению которого является лечение пациентов с распространенной формой заболевания, у которых подтверждена экспрессия PD-L1 опухолевыми клетками (количественный показатель >1%) и наблюдается прогрессирование злокачественного процесса во время или после платиносодержащей химиотерапии (ХТ). Данное показание подтверждалось положительными результатами 4 рандомизированных исследований III фазы [1–4]. При этом по результатам сетевого метаанализа 17 рандомизированных исследований, который включил 7792 пациентов с НМРЛ, при сравнении с другим ИИКТ и их комбинациями, добавление пембролизумаба к ХТ заняло 1-е ранговое место по частоте достижения контроля болезни [5]. То есть на текущий момент времени данный препарат по-прежнему является вариантом выбора при лечении пациентов с НМРЛ и включен в международные и российские рекомендации [6, 7].

В 2022 г. в Российской Федерации зарегистрирован первый биоаналог пембролизумаба – российский препарат Пемброриа (производитель – АО «БИОКАД»). Для доказательства биоаналогичности проведен подробный сравнительный физико-химический и функциональный анализ действующего вещества с использованием широкого спектра аналитических методов. В рамках клинических исследований подтверждена сопоставимость препарата Пемброриа и оригинального препарата пембролизумаба в отношении фармакокинетики, фармакодинамики, эффективности, безопасности и иммуногенности [8].

Использование данных реальной практики для получения результатов оценки эффективности и мониторинга безопасности в дополнение к клиническим исследованиям в последние годы набирает обороты [9]. Для получения данных о безопасности и эффективности в реальной практике препарата Пемброриа (МНН: пембролизумаб) АО «БИОКАД» принято

решение провести многоцентровое мультикогортное постмаркетинговое проспективное неинтервенционное исследование PERFECTION.

В статье представлены промежуточные результаты применения пембролизумаба у пациентов с метастатическим неплоскоклеточным НМРЛ (нпНМРЛ) и метастатическим плоскоклеточным НМРЛ (пНМРЛ).

Материалы и методы

Проводится многоцентровое мультикогортное постмаркетинговое проспективное неинтервенционное исследование эффективности и безопасности применения препарата Пемброриа (МНН: пембролизумаб), концентрата для приготовления раствора для инфузий, 25 мг/мл (производитель – АО «БИОКАД», Россия), у пациентов с распространенными формами злокачественных новообразований различных локализаций в реальной клинической практике. Исследование проходит в 70 центрах Российской Федерации.

В качестве первичной переменной эффективности выбрана частота наилучшего объективного ответа – ЧОО (полного или частичного ответа по критериям RECIST версии 1.1) по данным оценки в течение 6 мес после начала лечения. Вторичными переменными эффективности являются: частота наилучшего объективного ответа; выживаемость без прогрессии заболевания, общая выживаемость, продолжительность ответа на лечение. Безопасность пациентов оценивают на протяжении всего исследования по следующим параметрам: частота случаев развития и характер нежелательных явлений (НЯ) и серьезных НЯ (СНЯ); частота случаев отмены исследуемого препарата из-за развития НЯ/СНЯ; доля пациентов с нежелательными реакциями / серьезными нежелательными реакциями; доля пациентов с нежелательными реакциями 3–4-й степени выраженности (СТСАС v5.0); доля пациентов с НЯ особого интереса (с иммуноопосредованными реакциями: пневмонитом, колитом, нефритом, эндокринопатиями, гепатитом, кожными и другими реакциями); результаты оценки по шкале ECOG.

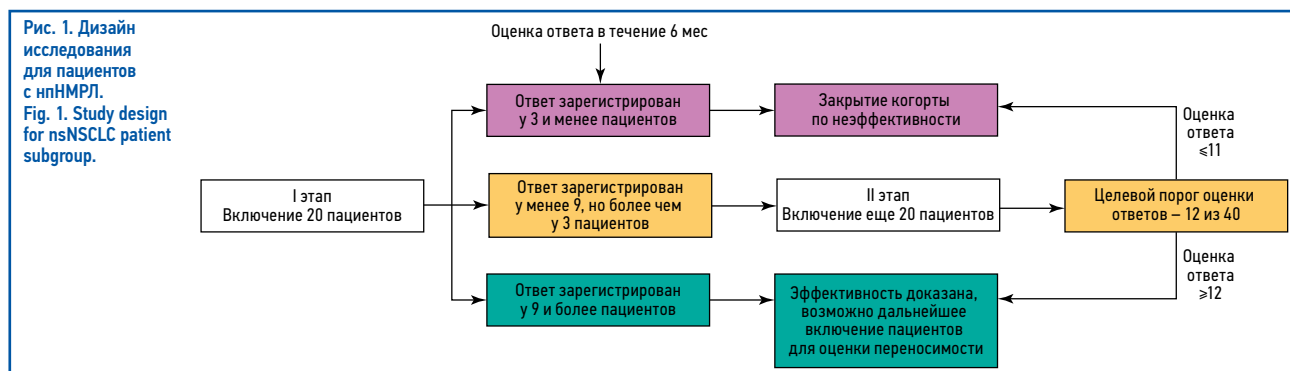
В исследование включены пациенты с наличием показаний и отсутствием противопоказаний к применению пембролизумаба в рутинной клинической практике. На момент включения в исследование пациентам уже начата терапия препаратом Пемброриа (выполнено не менее 1, но не более 2 введений) в соответствии с инструкцией по медицинскому применению.

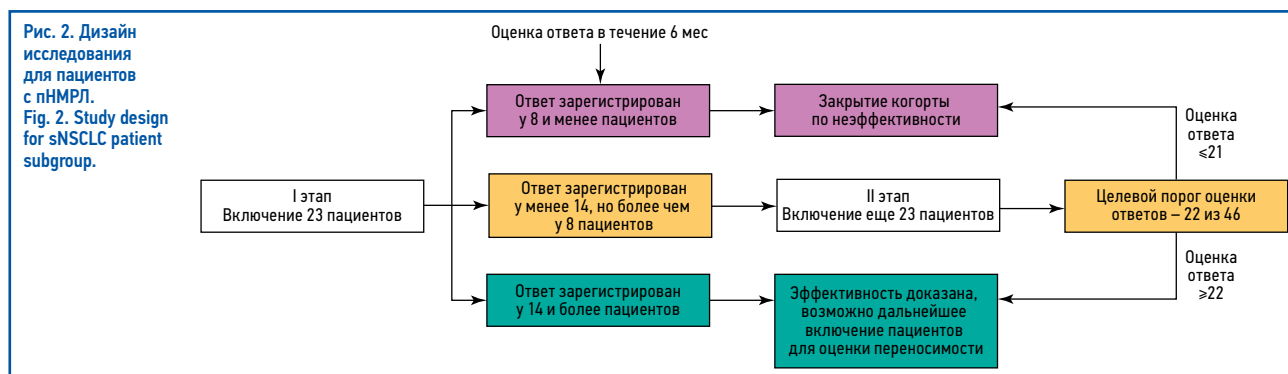
В рамках текущего неинтервенционного исследования предварительно оценивали эффективность терапии на основе последовательного дизайна Флеминга для однокрупного исследования с 2 стадиями анализа: первой – g1, второй – g2,

Таблица 1. Установленные граничные значения P0 и P1, %
Table 1. Established P0 and P1 threshold values, %

Нозологическая подгруппа	Код исследования	ORR терапии исследования по данным литературы	ORR в контрольной группе для определения P0 и P1	Установленные граничные значения	
				P0	P1
нпНМРЛ	KEYNOTE-189	47,6 (95% ДИ 42,6–52,5)	18,9	18	42
пНМРЛ	KEYNOTE-407	62,6 (95% ДИ 56,6–68,3)	38,4	35	57

Примечание. ДИ – доверительный интервал.





в целях проверки гипотезы в отношении частоты для дихотомического показателя (p) [10].

Результаты анализа будут представлены отдельно для каждой из следующих 8 нозологических подгрупп пациентов: с метастатическим нпНМРЛ; с метастатическим пНМРЛ; с метастатическим или неоперабельным рецидивирующим плоскоклеточным раком головы и шеи; с местнораспространенным или метастатическим уротелиальным раком; с распространенным почечно-клеточным раком; пациенты с метастатическим или рецидивирующим раком шейки матки; с распространенным раком эндометрия без высокой микросателлитной нестабильности / нарушений системы репарации ДНК (РЭ неMSI-H/dMMR); с распространенным раком эндометрия при наличии высокой микросателлитной нестабильности / нарушений системы репарации ДНК (РЭ MSI-H/dMMR). Промежуточные анализы в отдельных нозологических подгруппах с целью предварительной оценки эффективности терапии по методу Флеминга проводят по мере набора рассчитанного для такого анализа числа пациентов, при этом оценивают только первичную переменную эффективности.

Метод Флеминга предполагает определение точек принятия (Ag) или отклонения (Rg) нулевой гипотезы и применяется для тестирования гипотезы в отношении доли ответчиков (p):

$$H_0: p \leq P_0 \text{ versus } H_A: p > P_1,$$

где P_0 – наибольшее значение доли, которое приводит к заключению о том, что изучаемая терапия недостаточно эффективна, P_1 – минимальное значение доли, которое приводит к заключению о приемлемой эффективности изучаемой терапии и рекомендации ее дальнейшего изучения.

В рамках текущего неинтервенционного исследования для всех нозологических групп предусмотрен единовременный промежуточный анализ безопасности через 6 мес после включения первого пациента в исследование. В статье будут подробно рассмотрены результаты предварительной оценки эффективности по методу Флеминга для пациентов с нпНМРЛ и пНМРЛ, а также данные промежуточного анализа безопасности у этих пациентов. Установленные граничные значения P_0 и P_1 определены на основании литературных данных об эффективности пембролизумаба у пациентов с распространенными формами нпНМРЛ и пНМРЛ в исследованиях KEYNOTE-189 [4, 11] и KEYNOTE-407 [3] соответственно. Данные представлены в табл. 1.

На основании полученных граничных значений определен размер выборки для проведения предварительной оценки эффективности по методу Флеминга. Для нпНМРЛ на стадии g1 достаточно включить 20 пациентов, при этом для закрытия когорты по недостаточной эффективности ответ должен быть зарегистрирован у 3 и менее пациентов, а для доказательства эффективности – у 9 и более. В случае регистрации ответа более чем у 3, но менее чем у 9 пациентов, будет принято решение о продолжении набора пациентов для оценки первичной конечной точки, с дополнительным включением на стадии g2 анализа еще 20 пациентов. На стадии g2 анализ целевым порогом для доказательства эффективности будет

Таблица 2. Характеристика включенных пациентов, нпНМРЛ
Table 2. Characteristics of included patients (nsNSCLC subgroup)

Характеристики	g1 (n=20)	Всего (n=40)
Медиана возраста (интервал), лет	64 (40–74)	64 (20–76)
Мужской пол, абс. (%)	17 (85,0)	28 (70,0)
Женский пол, абс. (%)	3 (15,0)	12 (30,0)
Функциональный статус ECOG PS 0, абс. (%)	7 (35,0)	10 (25,0)
Функциональный статус ECOG PS 1, абс. (%)	13 (65,0)	30 (75,0)
Курит в настоящее время, абс. (%)	12 (60,0)	22 (55,0)
Наличие метастазов в головной мозг, абс. (%)	0 (0,0)	3 (7,5)
Наличие метастазов в печени, абс. (%)	2 (10,0)	3 (7,5)
Наличие метастазов в легком, абс. (%)	9 (45,0)	18 (45,0)
Уровень экспрессии PD-L1 определен, абс. (%)	9 (45,0)	21 (52,5)
Экспрессия PD-L1, абс. (%)		
TPS <1%	1 (11,1)	6 (28,6)
TPS 1–49%	3 (33,3)	9 (42,8)
TPS ≥50%	5 (55,5)	6 (28,6)
Предшествующая терапия, кроме иИКТ, абс. (%)		
Да	2 (10,0)	5 (12,5)
Проведена операция по поводу основного заболевания	6 (30,0)	9 (22,5)

Примечание. TPS (Tumor Proportion Score) – соотношение опухолевых клеток с позитивным окрашиванием мембраны к общему количеству опухолевых клеток.

определение объективного ответа не менее чем у 12 из 40 пациентов. Фактическая мощность составит 0,95, фактическая вероятность ошибки I рода – 0,044 (рис. 1).

Для пНМРЛ на этапе g1 достаточно включить 23 пациента, при этом для закрытия когорты по недостаточной эффективности ответ должен быть зарегистрирован у 8 и менее пациентов, а для доказательства эффективности – у 14 и более. В случае регистрации ответа более чем у 8, но менее чем у 14 пациентов, будет принято решение о продолжении набора пациентов для оценки первичной конечной точки, с дополнительным включением к стадии g2 анализа еще 23 пациентов. На стадии g2 анализа целевым порогом для доказательства эффективности будет определение объективного ответа не менее чем у 22 из 46 пациентов. Фактическая мощность составит 0,91, фактическая альфа – 0,05 (рис. 2).

Частота наилучшего объективного ответа определяется как доля пациентов, у которых наилучший объективный ответ опухоли на лечение является либо полным, либо частичным в соответствии с критериями оценки ответа солидных опухолей RECIST 1.1. Если в ходе периода терапии исследования у пациента хотя бы раз будет зарегистрирован полный ответ либо частичный ответ, такой пациент будет считаться пациентом, ответившим на лечение. В анализе учтены все оценки, отнесенные к периоду за первые 6 мес от начала терапии. Если у пациентов первые оценки ответа зарегистрированы

Таблица 3. Назначенная терапия с препаратом Пемброриа, абс. (%) Table 3. Pembrolizumab Therapy Regimens (nsNSCLC subgroup), n (%)			
Параметры		g1	Всего
Схема терапии с Пемброриа	Пембролизумаб, монотерапия	4 (20,0)	7 (17,5)
	Пембролизумаб + паклитаксел + карбоплатин	4 (20,0)	10 (25,0)
	Пембролизумаб + пеметрексед + карбоплатин	8 (40,0)	16 (40,0)
	Пембролизумаб + пеметрексед + цисплатин	4 (20,0)	6 (15,0)
	Другое	0 (0,0)	1 (2,5)
Дозировка пембролизумаба	200 мг каждые 3 нед	17 (85,0)	37 (92,5)
	400 мг каждые 6 нед	3 (15,0)	3 (7,5)

в первые 6–9 мес начала терапии, то они включались в статистический анализ. При достижении запланированной ЧОО набор в исследование продолжается для оценки параметров переносимости лечения.

Результаты расчета размера выборки для проведения предварительной оценки эффективности в различных нозологических подгруппах по методу Флеминга выполнены для целевой вероятности ошибки I рода 5% (0,05) и целевой мощности 90–95% (0,90–0,95). Расчеты проведены с помощью программного обеспечения PASS 2021 (NCSS LLC, www.ncss.com).

Результаты

Неплоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого

На этапах g1 и g2 исследования было включено по 20 пациентов, получивших хотя бы одну дозу препарата Пемброриа. Характеристики пациентов представлены в табл. 2. Медиана возраста составила 64 года. Большинство пациентов – 28 (70%) – были мужского пола. У 30 (75%) пациентов установлен функциональный статус по шкале ECOG – 1. Уровень экспрессии PD-L1 определен чуть более чем у 1/2 пациентов. В табл. 2 представлены данные пациентов, включенных в анализ ЧОО на стадии анализа g1, а также данные по всем пациентам с нпНМРЛ, включенным в исследование на момент написания публикации.

Большинство пациентов – 16 (40,0%) – получали препарат Пемброриа в комбинации с пеметрекседом и карбоплатином, в монотерапии – 7 (17,5%) человек. Подавляющее большинство пациентов получали пембролизумаб в дозировке 200 мг каждые 3 нед. Подробно данные представлены в табл. 3.

Медиана длительности наблюдения до оценки наилучшего объективного ответа для пациентов, включенных в анализ ЧОО на стадии g1, составила 2,57 мес, максимальная длительность наблюдения в данной группе – 4,9 мес, среднее значение – 3,24. У 11 из 20 пациентов зарегистрирован объективный ответ опухоли на терапию, ЧОО составила 55% (табл. 4). Согласно дизайну исследования для доказательства эффективности препарата Пемброриа на стадии g1 анализа ответ должен был быть зарегистрирован у 9 или более пациентов. Таким образом, препарат Пемброриа доказал соответствие оригинальной схеме терапии при нпНМРЛ.

Плоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого

На I и II этапах исследования включены по 23 пациента, получивших хотя бы одну дозу препарата Пемброриа. Характеристики пациентов для каждой стадии анализа представлены в табл. 5. На стадии g2 анализа медиана возраста составила 66 лет. Большинство пациентов – 40 (87%) – были мужского пола. У 30 (65,2%) пациентов установлен функциональный статус по шкале ECOG – 1. Уровень экспрессии PD-L1 определен у 32 (69,6%) пациентов, у 16 (34,8%) из которых уровень TPS ≥ 50%.

Большинство пациентов – 28 (60,9%) – получали препарат Пемброриа в комбинации с паклитакселом и карбоплатином, в монотерапии – 17 (37,0%) пациентов. Подавляющее большинство пациентов получали пембролизумаб в дозировке 200 мг каждые 3 нед (табл. 6).

Таблица 4. Оценка ответа в группе нпНМРЛ, абс. (%) Table 4. Treatment Response (nsNSCLC subgroup), n (%)			
		g1	Всего
Оценка ответа	Есть	16 (80,0)	33 (82,5)
	Нет	4 (20,0)	7 (17,5)
	Всего	20 (100,0)	40 (100,0)
Объективный ответ	Нет	9 (45,0)	20 (50,0)
	Да	11 (55,0)	20 (50,0)
	Всего	20 (100,0)	40 (100,0)

Таблица 5. Характеристика включенных пациентов, пНМРЛ Table 5. Patient Characteristics (sNSCLC subgroup)		
Характеристики	g1 (n=23)	Всего (n=46)
Медиана возраста (интервал), лет	65 (37–78)	66 (37–78)
Мужской пол, абс. (%)	18 (78,3)	40 (87,0)
Женский пол, абс. (%)	5 (21,7)	6 (13,0)
Функциональный статус ECOG PS 0, абс. (%)	8 (34,8)	16 (34,8)
Функциональный статус ECOG PS 1, абс. (%)	15 (65,2)	30 (65,2)
Курит в настоящее время, абс. (%)	12 (52,2)	25 (54,3)
Гистологический подтип, абс. (%)		
плоскоклеточный НМРЛ	23 (100,0)	46 (100,0)
Наличие метастазов в головной мозг, абс. (%)	5 (21,7)	6 (13,0)
Наличие метастазов в легкое, абс. (%)	11 (47,8)	23 (50,0)
Наличие метастазов в печень, абс. (%)	1 (4,3)	4 (8,7)
Уровень экспрессии PD-L1 определен, абс. (%)	19 (86,2)	32 (69,6)
Экспрессия PD-L1, абс. (%)		
TPS < 1%	5 (21,7)	7 (15,2)
TPS 1–49%	4 (17,3)	9 (19,5)
TPS ≥ 50%	10 (43,5)	16 (34,8)
Предшествующая терапия, абс. (%)		
Да	1 (4,3)	5 (10,9)
Проведена операция по поводу основного заболевания, абс. (%)	4 (17,4)	9 (19,6)

Таблица 6. Назначенная терапия с препаратом Пемброриа, абс. (%) Table 6. Pembrolizumab Therapy Regimens (sNSCLC subgroup), n (%)			
		g1	Всего
Схема терапии с Пемброриа	Пембролизумаб, монотерапия	10 (43,5)	17 (37,0)
	Пембролизумаб + паклитаксел + карбоплатин	12 (52,2)	28 (60,9)
	Пембролизумаб + пеметрексед + карбоплатин	1 (4,3)	1 (2,2)
Дозировка пембролизумаба	200 мг каждые 3 нед	19 (82,6)	38 (82,6)
	400 мг каждые 6 нед	4 (17,4)	8 (17,4)

Таблица 7. Оценка ответа в группе пНМРЛ, абс. (%) Table 7. Treatment Response: sNSCLC, n (%)			
		g1	Всего
Оценка ответа	Есть	20 (87,0)	40 (87,0)
	Нет	3 (13,0)	6 (13,0)
	Всего	23 (100,0)	46 (100,0)
Объективный ответ	Нет	12 (52,2)	24 (52,2)
	Да	11 (47,8)	22 (47,8)
	Всего	23 (100,0)	46 (100,0)

Медиана длительности наблюдения до оценки наилучшего объективного ответа на этапе g1 составила 2,8 мес, на этапе анализа g2 (по всем пациентам с данной нозологией) – 2,88 мес.

На стадии g1 у 11 из 23 пациентов с пНМРЛ зарегистрирован объективный ответ опухоли на терапию. Согласно дизайну исследования, поскольку на этапе g1 количество ответов на лечение зарегистрировано более чем у 8 пациентов, но менее чем у 14, набор пациентов для оценки первичной конечной точки был продолжен с дополнительным включением еще 23 человек. На стадии g2 анализа объективный ответ зарегистрирован у 22 (47,8%) из 46 пациентов (табл. 7). Для доказательства эффективности препарата Пемброриа на этом этапе объективный ответ должен быть зарегистрирован не менее чем у 22 пациентов. Таким образом, препарат Пемброриа доказал соответствие оригинальной схеме терапии при пНМРЛ.

Безопасность

Анализ безопасности проведен на общей когорте пациентов с НМРЛ (n=83). За 6-месячный период наблюдения в группе пациентов с нпНМРЛ зарегистрировано 9 НЯ у 7 (8,4%) пациентов. Связь с исследуемой терапией определена исследователями как вероятная для 4 НЯ, все из которых были 2-й степени тяжести по СТCAE 5.0. СНЯ и иммуноопосредованных НЯ не зарегистрировано ни в одной группе.

Обсуждение

Комбинированная терапия с использованием двухкомпонентной ХТ на основе препаратов платины и иИКТ в настоящее время является стандартом лечения распространенного НМРЛ при отсутствии драйверных мутаций на основании результатов исследований KEYNOTE-189 и KEYNOTE-407.

В представленном промежуточном анализе проспективного наблюдательного исследования PERFECTIOH включены 40 пациентов с метастатическим нпНМРЛ и 46 пациентов с метастатическим пНМРЛ без геномных aberrаций EGFR или ALK, с хорошим функциональным состоянием (ECOG PS 0 или 1). Все пациенты получали терапию пембролизумабом 1-й линии в монорежиме или в комбинации с платиносодержащими дуплетами на основании утвержденных стандартов лечения и инструкции по применению, одобренной регуляторными органами в декабре 2022 г. В рамках предварительной оценки эффективность Пемброриа у пациентов с нпНМРЛ доказана по результатам первой стадии (g1) анализа по методу Флеминга с достижением объективного ответа у 11 (55%) пациентов из 20, у пациентов с пНМРЛ – по результатам второй стадии (g2) анализа по методу Флеминга с достижением объективного ответа у 22 (47,8%) пациентов из 46. Полученные результаты сопоставимы с результатами, наблюдаемыми в исследованиях KEYNOTE-189 и KEYNOTE-407. Следует отметить, что в группе пНМРЛ доля пациентов на монотерапии пембролизумабом составила 37,5%, и, несмотря на значительную долю таких пациентов, ЧОО была сопоставима с данными оригинального препарата, применяемого в комбинации с препаратами ХТ.

Профиль безопасности препарата Пемброриа, наблюдаемый в данном исследовании, несколько отличается от наблюдений, описанных в упомянутых исследованиях. Так, НЯ 3–5-й степени тяжести, связанные с исследуемой терапией, зарегистрированы у 157 (56,5%) и 212 (52,3%) пациентов в исследованиях KEYNOTE-407 и KEYNOTE-189 соответственно [3, 12]. Обращает на себя внимание тот факт, что в исследовании PERFECTIOH не зарегистрировано ни одного иммуноопосредованного и серьезного НЯ. Несмотря на то что риск развития НЯ зависит от длительности терапии, медиана наблюдения в данном промежуточном анализе являлась достаточной для оценки безопасности препарата.

Данные промежуточного анализа PERFECTIOH подтверждают результаты по безопасности, полученные в многоцентровом двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании I фазы [13]. В последнем оценивали фармакокинетические параметры, безопасность и иммуногенность препарата Пемброриа в сравнении с препаратом Китруда® у пациентов

с распространенным метастатическим или рецидивирующим нерезектабельным нпНМРЛ и у больных с меланомой.

Ограничениями для настоящего исследования являются небольшой размер популяции и относительно короткий медианный период наблюдения, что затрудняет более глубокий анализ. Кроме того, метод Флеминга предназначен для выявления перспективных онкологических препаратов на ранних этапах клинической разработки. Этот метод не предназначен для полноценного сопоставления эффективности биоаналога и оригинального препарата, которое проводится в рамках клинических исследований биоаналогов. Однако он все же дает первичное представление о сопоставимой эффективности в нозологических единицах, не изучавшихся в исследованиях III фазы, что и было сделано в настоящем предварительном анализе. Исследование продолжается, по мере накопления новых данных будет выполняться дополнительный анализ для доказательства сопоставимости препарата Пемброриа и препарата Китруда® в различных показаниях.

Заключение

Проведенный промежуточный анализ наблюдательного исследования PERFECTIOH имеет высокую клиническую значимость, так как популяция включаемых пациентов полностью отражает реальную клиническую практику. Таким образом, в когорте пациентов с НМРЛ эффективность препарата Пемброриа по показателю ЧОО в настоящем исследовании сопоставима с эффективностью оригинального пембролизумаба по результатам клинических исследований как у пациентов с нпНМРЛ, так и с пНМРЛ вне зависимости от уровня экспрессии PD-L1 и применяемой схемы терапии пембролизумабом. В рамках мониторинга безопасности препарата Пемброриа не выявлено новых данных относительно известного ранее профиля безопасности пембролизумаба.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Материал подготовлен при финансовой поддержке компании АО «БИОКАД». При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Funding source. This study was supported by BIOCAD JSC. During the preparation of the manuscript, the authors maintained their independence of opinion.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Соответствие принципам этики. Исследование проводилось в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации и национального стандарта «Надлежащая клиническая практика». Основанием для проведения исследования послужили разрешения независимого Междисциплинарного комитета по этической экспертизе клинических исследований 03.02.2023.

Ethics approval. The study was conducted following the Declaration of Helsinki and the National Standard of Good Clinical Practice. The study was approved by an of the independent Interdisciplinary Committee for Ethical Review of Clinical Research 03.02.2023.

Introduction

Over the past decade, significant advancements have been made in the treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), mainly due to the introduction of immune checkpoint inhibitors (ICIs) into clinical practice. These therapies, utilized both as monotherapy and in combination with other antitumor agents, have revolutionized the therapeutic landscape. ICIs function by reactivating the specific adaptive antitumor immune response of T cells, reversing immune escape mechanisms, and facilitating tumor cell death. Pembrolizumab (Keytruda®) was the first ICI approved in Russia for the treatment of advanced NSCLC. It is indicated for patients with confirmed PD-L1 expression on tumor cells ($\geq 1\%$) and disease progression during or after platinum-based chemotherapy. The efficacy of pembrolizumab for this indication has been established through four pivotal phase III randomized trials [1–4]. Furthermore, a network meta-analysis of 17 randomized trials encompassing 7,792 NSCLC patients identified pembrolizumab combined with chemotherapy as the top-ranked therapy for achieving disease control compared to other ICIs and their combinations [5]. As a result, pembrolizumab remains a first-line therapeutic option and is consistently included in international and Russian clinical guidelines for NSCLC treatment [6, 7].

In 2022, Pembrolia, the first biosimilar of pembrolizumab developed by JSC “BIOCAD,” was approved in Russia. Comprehensive analytical assessments, including comparative physical, chemical, and functional characterizations, confirmed its biosimilarity to the reference pembrolizumab (Keytruda®). Clinical studies further established the equivalence of pembrolizumab biosimilar in terms of pharmacokinetics, pharmacodynamics, efficacy, safety, and immunogenicity [8].

Real-world data (RWD) has emerged as a critical complement to clinical trials, offering insights into the effectiveness and safety of therapies in broader and heterogeneous patient populations [9]. To generate RWD for Pembrolia (INN: pembrolizumab), BIOCAD initiated the PERFECTION study—a multicenter, multicohort, post-marketing, prospective, non-interventional trial aimed at evaluating its efficacy and safety in routine clinical practice.

This article reports interim findings from the PERFECTION study, focusing on using the pembrolizumab biosimilar in patients with metastatic non-squamous NSCLC (nsNSCLC) and metastatic squamous NSCLC (sNSCLC). These data provide valuable insights into the clinical utility of the biosimilar in real-world settings, contributing to the growing evidence supporting its integration into clinical practice.

Materials and methods

A multicenter, multicohort, post-marketing, prospective, non-interventional study was conducted to evaluate the efficacy and safety

of Pembrolia (INN: pembrolizumab) concentrate for solution for infusion (25 mg/mL, BIOCAD JSC, Russia), in patients with advanced malignancies of various localizations in real-world clinical practice. The study is being conducted in 70 centers across the Russian Federation. The primary endpoint is the objective response rate (ORR), defined as the proportion of patients achieving complete response (CR) or partial response (PR) as assessed by RECIST version 1.1 criteria within six months of treatment initiation. Secondary endpoints include the best objective response rate, progression-free survival, overall survival, and duration of response. Safety is evaluated continuously throughout the study and its assessment includes the incidence and nature of adverse events (AEs) and serious adverse events (SAEs), frequency of treatment discontinuations due to AEs/SAEs, proportion of patients with Grade 3–4 AEs (per CTCAE v5.0), incidence of immune-related AEs (e.g., pneumonitis, colitis, nephritis, endocrinopathies, hepatitis, and dermatologic reactions), and performance status as measured by the ECOG scale. Eligibility criteria: patients eligible for pembrolizumab treatment in routine clinical practice were included if they met standard clinical indications without contraindications and at the time of enrollment they had already initiated on-label Pembrolia therapy (with at least one but no more than two doses administered).

Within the scope of the current non-interventional study, the therapy efficacy was preliminary assessed using the Fleming sequential design for a single-group study with two stages (g1 and g2) to test dichotomous endpoints (p) [10].

The results of the analysis will be presented separately for each of the following eight defined subgroups of patients: patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC); patients with squamous non-small cell lung cancer (sNSCLC); patients with metastatic or unresectable recurrent head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC); patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer (UC); patients with advanced renal cell carcinoma (RCC); patients with metastatic or recurrent cervical cancer (CC); patients with advanced endometrial cancer without high microsatellite instability or mismatch repair deficiency (EC non-MSI-H/dMMR); patients with advanced endometrial cancer with high microsatellite instability or mismatch repair deficiency (EC MSI-H/dMMR). Interim efficacy assessments for each subgroup will be conducted using the Fleming method as patient enrollment reaches the pre-calculated sample sizes. Only the primary efficacy endpoint will be assessed during these analyses. Fleming's design involves defining thresholds for acceptance (Ag) or rejection (Rg) of the null hypothesis, testing the proportion of responders (p) under the following conditions:

H0: $p \leq P_0$ (therapy is insufficiently effective) versus H_A: $p > P_1$ (therapy is acceptably effective and warrants further investigation)

Table 1. Established P0 and P1 threshold values, %

Subgroup	Study	ORR based on published data	ORR Control Group for Defining P0/P1	Thresholds	
				P0	P1
nsNSCLC	KEYNOTE-189	47.6 (95% CI: 42.6–52.5)	18.9	18	42
sNSCLC	KEYNOTE-407	62.6 (95% CI: 56.6–68.3)	38.4	35	57

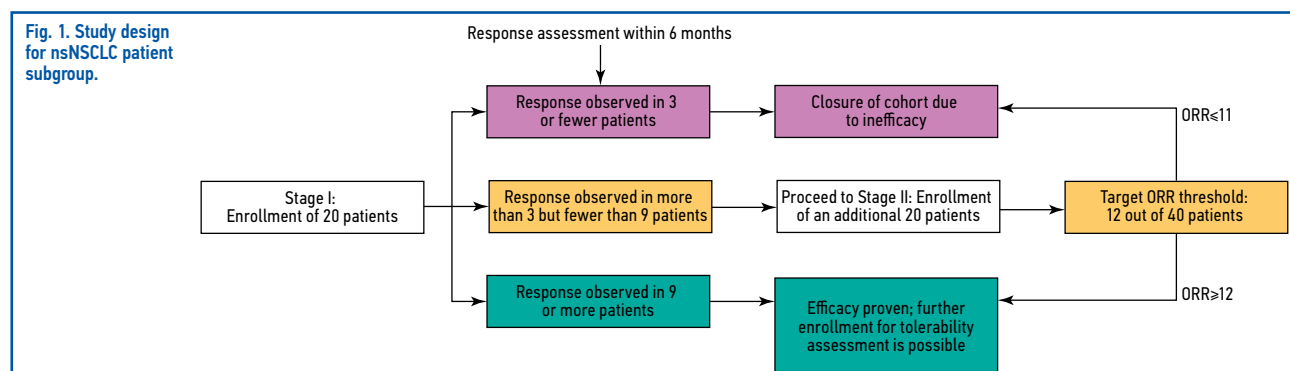
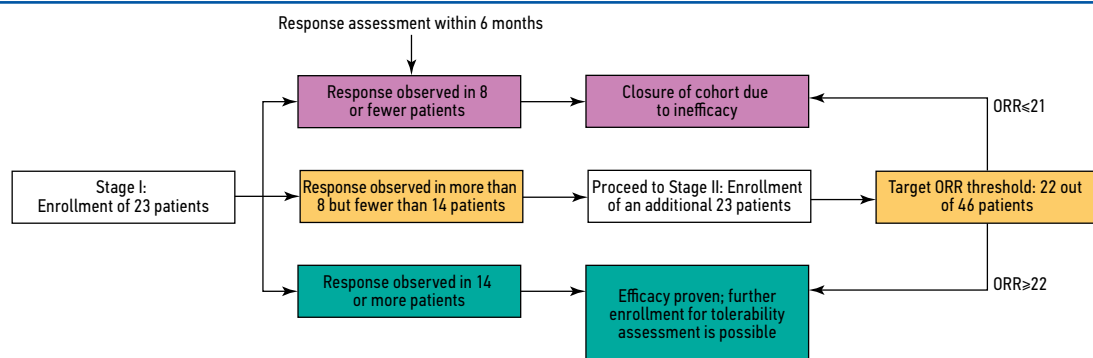


Fig. 2. Study design for sNSCLC patient subgroup.



An interim safety analysis across all subgroups is scheduled six months after the enrollment of the first patient.

This article focuses on the preliminary efficacy of Pembrolia using the Fleming method for nsNSCLC and sNSCLC subgroups, as well as safety data for these patients. The P0 and P1 thresholds were defined based on pembrolizumab efficacy data from the KEYNOTE-189 [4, 11] and KEYNOTE-407 [3] studies for nsNSCLC and sNSCLC, respectively (Table 1).

Sample sizes for the Fleming method were calculated based on these thresholds. For nsNSCLC, stage g1 required 20 patients, with efficacy demonstrated if at least 9 patients responded and insufficient efficacy concluded if 3 or fewer patients responded. If 4 to 8 responses were observed, the study would proceed to stage g2 with an additional 20 patients. Efficacy at stage g2 would be confirmed if at least 12 of 40 patients responded. The statistical power was set at 0.95, with a Type I error rate of 0.044 (Figure 1).

For the squamous NSCLC (sNSCLC) cohort, the first stage (g1) requires the enrollment of 23 patients. If 8 or fewer patients achieve an objective response, the cohort will be closed due to insufficient efficacy. If 14 or more patients achieve a response, efficacy will be confirmed. If the response is observed in more than 8 but fewer than 14 patients, the study will proceed to the second stage (g2) with an additional 23 patients enrolled. At stage g2, the efficacy threshold will be confirmed if at least 22 of 46 patients achieve an objective response. The study's statistical power is 0.91, with an alpha error of 0.05 (Figure 2).

The objective response rate is defined as the proportion of patients with either a complete or partial objective response to treatment, according to RECIST 1.1 criteria for the assessment of solid tumor response. If a patient experiences at least one PR or CR during the study treatment period, that patient will be considered a responder. The analysis includes all assessments made during the first 6 months of therapy. If patients had their first response assessments within 6–9 months from the start of therapy, they could also be recorded for statistical analysis. Once the planned objective response rate is reached, enrollment in the study continues to evaluate the safety profile of the treatment.

Sample size calculations for a preliminary efficacy assessment in various subgroups were performed using Fleming's method. The target probability of Type I error was 5% (0.05) and the target power was 90–95% (0.90–0.95). Calculations were performed using PASS 2021 software (NCSS LLC, www.ncss.com).

Results

Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (nsNSCLC)

Stage g1 of the study included 20 patients who received at least one dose of Pembrolia. Patient characteristics are summarized in Table 2. The median age of the overall population was 64 years, and most patients (70%) were male. An ECOG performance status of 1 was noted in 75% of all included patients. PD-L1 expression levels were determined in almost half of the patients. Data are presented for both the patients analyzed for ORR at stage g1 and all patients with nsNSCLC enrolled at the time of publication.

Most patients received pembrolizumab biosimilar in combination with pemetrexed and carboplatin – 16 (40.0%), while

Characteristics	g1 (N=20)	Overall (N=40)
Median age (range), years	64 (40–74)	64 (20–76)
Male, n (%)	17 (85.0)	28 (70.0)
Female, n (%)	3 (15.0)	12 (30.0)
ECOG PS 0, n (%)	7 (35.0)	10 (25.0)
ECOG PS 1, n (%)	13 (65.0)	30 (75.0)
Current smoker, n (%)	12 (60.0)	22 (55.0)
Brain metastases, n (%)	0 (0.0)	3 (7.5)
Liver metastases, n (%)	2 (10.0)	3 (7.5)
Lung metastases, n (%)	9 (45.0)	18 (45.0)
PD-L1 expression determined, n (%)	9 (45.0)	21 (52.5)
PD-L1 expression, n (%)		
TPS* <1%	1 (11.1)	6 (28.6)
TPS 1–49%	3 (33.3)	9 (42.8)
TPS ≥50%	5 (55.5)	6 (28.6)
Prior therapy excluding ICIs, n (%)		
Yes	2 (10.0)	5 (12.5)
Surgery performed for the primary disease	6 (30.0)	9 (22.5)

*Tumor Proportion Score (TPS).

17.5% received monotherapy. Most patients received pembrolizumab biosimilar at a dose of 200 mg every three weeks (Table 3).

The median follow-up period for ORR evaluation in stage g1 was 2.57 months, the maximum follow-up duration in this group was 4.9 months, and the mean value was 3.24. Objective tumor response was observed in 11 of 20 patients, corresponding to an ORR of 55% (Table 4). According to the study design, the efficacy threshold for stage g1 required at least 9 responses, confirming the efficacy of Pembrolia for nsNSCLC.

Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (sNSCLC)

Forty-six patients were enrolled across stages g1 (n=23) and g2 (n=23), with their characteristics presented in Table 5. The median age in stage g2 was 66 years, and 87% of patients were male. PD-L1 expression was determined in 69.6% of patients, with TPS ≥50% observed in 34.8%.

Most patients received pembrolizumab biosimilar in combination with paclitaxel and carboplatin – 28 (60.9%), while 17 (37.0%) patients received monotherapy. Most patients received pembrolizumab at a dose of 200 mg every 3 weeks (Table 6).

The median follow-up duration for the assessment of the best objective response at stage g1 was 2.8 months, while at stage g2 (in all patients with this diagnosis), it was 2.88 months.

At stage g1, an objective tumor response to therapy was observed in 11 out of 23 patients with squamous NSCLC (sNSCLC). According to the study design, since the number of responses exceeded 8 but was fewer than 14 at stage g1, patient enrollment continued to evaluate the primary endpoint, and an additional 23 patients were

		g1	Overall
Treatment scheme with Pembrolizumab	Pembrolizumab, monotherapy	4 (20.0)	7 (17.5)
	Pembrolizumab + paclitaxel + carboplatin	4 (20.0)	10 (25.0)
	Pembrolizumab + pemetrexed + carboplatin	8 (40.0)	16 (40.0)
	Pembrolizumab + pemetrexed + cisplatin	4 (20.0)	6 (15.0)
	Other	0 (0.0)	1 (2.5)
Pembrolizumab dosage	200 mg q3wk	17 (85.0)	37 (92.5)
	400 mg q6wk	3 (15.0)	3 (7.5)

included. At stage g2, an objective response was observed in 22 out of 46 patients (47.8%) (Table 7). At least 22 patients were required to achieve an objective response to confirm the efficacy of Pembrolizumab at this stage. Thus, Pembrolizumab demonstrated equivalence to the original pembrolizumab therapy regimen for the treatment of sNSCLC.

Safety

Safety was analyzed for the combined NSCLC cohort (n=83). Over six months, 9 AEs were reported in 7 patients (8.4%) with nsNSCLC. Four AEs were considered likely therapy-related and were classified as Grade 2 per CTCAE v5.0. No serious adverse events and immune-mediated adverse events were reported in either group.

Discussion

Combination therapy with platinum-based doublet chemotherapy and immune checkpoint inhibitors (ICIs) is currently the standard of care for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) without driver mutations, based on findings from the KEYNOTE-189 and KEYNOTE-407 trials. The interim analysis of the PERFECTION prospective observational study included 40 patients with metastatic non-squamous NSCLC (nsNSCLC) and 46 patients with metastatic squamous NSCLC (sNSCLC) without EGFR or ALK genomic aberrations and a good functional status (ECOG PS 0 or 1). All patients received first-line pembrolizumab therapy, either as monotherapy or combined with platinum-based doublets, following approved treatment standards and the regulatory-approved prescribing information approved in December 2022.

In this preliminary assessment, the efficacy of Pembrolizumab was demonstrated in patients with nsNSCLC during the first stage (g1) of analysis using Fleming's method, with an objective response rate (ORR) of 55% (11 of 20 patients). For patients with sNSCLC, efficacy was confirmed during the second stage (g2) of analysis, with an ORR of 47.8% (22 of 46 patients). These findings are consistent with those reported in the KEYNOTE-189 and KEYNOTE-407 trials. Notably, in the sNSCLC cohort, 37.5% of patients received pembrolizumab biosimilar monotherapy, yet the observed ORR was comparable to data for the reference drug when used in combination with chemotherapy. The safety profile of Pembrolizumab in this study differed slightly from those reported in KEYNOTE-189 and KEYNOTE-407. In those studies, Grade 3–5 treatment-related adverse events (AEs) were observed in 56.5% (KEYNOTE-407) and 52.3% (KEYNOTE-189) of patients [3, 12] treated with reference pembrolizumab. In contrast, no serious or immune-mediated AEs were reported in the PERFECTION study. Although the risk of AEs depends on the duration of therapy, the median follow-up period in this interim analysis was sufficient to evaluate the safety profile of Pembrolizumab.

The safety findings from this interim analysis are consistent with data from a multicenter, double-blind, randomized phase I trial [13], which evaluated the pharmacokinetics, safety, and immunogenicity of Pembrolizumab compared with reference pembrolizumab (Keytruda®) in patients with advanced metastatic or recurrent unresectable nsNSCLC and melanoma.

Limitations of this study include the relatively small sample size and short median follow-up period, which require more

		g1	Overall
Response assessment	Yes	16 (80.0)	33 (82.5)
	No	4 (20.0)	7 (17.5)
	Total	20 (100.0)	40 (100.0)
Objective response	No	9 (45.0)	20 (50.0)
	Yes	11 (55.0)	20 (50.0)
	Total	20 (100.0)	40 (100.0)

Characteristics	g1 (N=23)	Overall (N=46)
Median age (range), years	65 (37–78)	66 (37–78)
Male, n (%)	18 (78.3)	40 (87.0)
Female, n (%)	5 (21.7)	6 (13.0)
ECOG PS 0, n (%)	8 (34.8)	16 (34.8)
ECOG PS 1, n (%)	15 (65.2)	30 (65.2)
Current smoker, n (%)	12 (52.2)	25 (54.3)
Histological subtype, n (%)		
sNSCLC, n (%)	23 (100.0)	46 (100.0)
Brain metastases, n (%)	5 (21.7)	6 (13.0)
Lung metastases, n (%)	11 (47.8)	23 (50.0)
Liver metastases, n (%)	1 (4.3)	4 (8.7)
PD-L1 expression determined, n (%)	19 (86.2)	32 (69.6)
PD-L1 expression, n (%)		
TPS<1%	5 (21.7)	7 (15.2)
TPS 1–49%	4 (17.3)	9 (19.5)
TPS≥50%	10 (43.5)	16 (34.8)
Prior therapy, n (%)		
Yes	1 (4.3)	5 (10.9)
Surgery performed for the primary disease	4 (17.4)	9 (19.6)

		g1	Overall
Treatment scheme with Pembrolizumab	Pembrolizumab, monotherapy	10 (43.5)	17 (37.0)
	Pembrolizumab + paclitaxel + carboplatin	12 (52.2)	28 (60.9)
	Pembrolizumab + pemetrexed + carboplatin	1 (4.3)	1 (2.2)
Pembrolizumab dosage	200 mg q3wk	19 (82.6)	38 (82.6)
	400 mg q6wk	4 (17.4)	8 (17.4)

		g1	Overall
Response assessment	Yes	20 (87.0)	40 (87.0)
	No	3 (13.0)	6 (13.0)
	Total	23 (100.0)	46 (100.0)
Objective response	No	12 (52.2)	24 (52.2)
	Yes	11 (47.8)	22 (47.8)
	Total	23 (100.0)	46 (100)

in-depth analysis. Also, Fleming's method is primarily designed for early-stage evaluation of promising oncology drugs and is not intended for comprehensive comparisons between biosimilars and original reference drugs. Such comparisons are typically conducted during clinical trials for regulatory approval of biosimilars. However, it does provide an initial indication of

comparable efficacy in nosologic units not studied in phase III trials, which is what was done in this preliminary analysis. The study is ongoing, and as more data become available, additional analyses will be performed to demonstrate the comparability of the Pembrolia biosimilar and Kitruda® in different indications.

Conclusion

This interim analysis of the PERFECTION study offers clinically significant insights, as the patient population reflects real-world clinical practice. The observed efficacy of Pembrolia, as measured by ORR, was comparable to that of reference pembrolizumab in both nsNSCLC and sNSCLC cohorts, irrespective of PD-L1 expression levels or treatment regimens. Importantly, safety monitoring showed no new safety concerns, supporting the pembrolizumab biosimilar concordance with the established safety profile of reference pembrolizumab.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Funding source. This study was supported by BIOCAD JSC. During the preparation of the manuscript, the authors maintained their independence of opinion.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Ethics approval. The study was conducted following the Declaration of Helsinki and the National Standard of Good Clinical Practice. The study was approved by an of the independent Interdisciplinary Committee for Ethical Review of Clinical Research 03.02.2023.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *J Clin Oncol*. 2019;37(7):537-46. DOI:10.1200/JCO.18.00149
2. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;393(10183):1819-80. DOI:10.1016/S0140-6736(18)32409-7
3. Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous NSCLC: Protocol-Specified Final Analysis of KEYNOTE-407. *J Thorac Oncol*. 2020;15(10):1657-69. DOI:10.1016/j.jtho.2020.06.015
4. Garassino MC, Gadgeel S, Esteban E, et al. Patient-reported outcomes following pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum in patients with previously untreated, metastatic, non-squamous non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-189): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(3):387-97. DOI:10.1016/S1470-2045(19)30801-0
5. Zhang X, Wu M, Chen J, et al. Comparative efficacy of immune checkpoint inhibitors combined with chemotherapy in patients with advanced driver-gene negative non-small cell lung cancer: A systematic review and network meta-analysis. *Heliyon*. 2024;10(10):e30809. DOI:10.1016/j.heliyon.2024.e30809
6. Злокачественное новообразование бронхов и легкого. Клинические рекомендации Минздрава России. 2022 г. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/30_4. Ссылка активна на 26.11.2024 [Malignant neoplasms of the bronchi and lung. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2022. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/30_4. Accessed: 26.11.2024 (in Russian)].
7. Riely GJ, Wood DE, Ettinger DS, et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 4.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2024;22(4):249-74. DOI:10.6004/jnccn.2204.0023
8. Федянин М.Ю., Снеговой А.В., Бредер В.В., и др. Токсичность, ассоциированная с ингибиторами иммунных контрольных точек: анализ иммуноопосредованных нежелательных явлений при применении биоаналога пембролизумаба (Пемброриа). *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2023;11(2):215-30 [Fedyanin MYu, Snegovoy AV, Breder VV, et al. Toxicity Associated with Immune Checkpoint Inhibitors: Analysis of Immune-Related Adverse Events with a Pembrolizumab Biosimilar (Pembroria). *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2023;11(2):215-30 (in Russian)]. DOI:10.30895/2312-7821-2023-11-2-360
9. Castelo-Branco L, Pellat A, Martins-Branco D, et al. ESMO Guidance for Reporting Oncology real-World evidence (GROW). *Ann Oncol*. 2023;34(12):1097-112. DOI:10.1016/j.annonc.2023.10.001
10. Qin F, Wu J, Chen F, et al. Optimal, minimax and admissible two-stage design for phase II oncology clinical trials. *BMC Med Res Methodol*. 2020;20(1):126. DOI:10.1186/s12874-020-01017-8
11. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(22):2078-02. DOI:10.1056/NEJMoa1801005
12. Rodríguez-Abreu D, Powell SF, Hochmair MJ, et al. Pemetrexed plus platinum with or without pembrolizumab in patients with previously untreated metastatic nonsquamous NSCLC: protocol-specified final analysis from KEYNOTE-189. *Ann Oncol*. 2021;32(7):881-95. DOI:10.1016/j.annonc.2021.04.008
13. Единый реестр зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза. Экспертный отчет об оценке безопасности, эффективности и качества Пемброриа® от 09.10.2024. Режим доступа: <https://portal.eaeunion.org/sites/commonprocesses/ru-ru/Pages/CardView.aspx?documentId=65f82ba030dcf812d752a342&codId=PMM.01>. Ссылка активна на 26.11.2024 [Electronic resource. Unified register of registered medicinal products of the Eurasian Economic Union. Expert report on the assessment of the safety, efficacy and quality of Pembrolizumab as of 09.10.2024. Available at: <https://portal.eaeunion.org/sites/commonprocesses/ru-ru/Pages/CardView.aspx?documentId=65f82ba030dcf812d752a342&codId=PMM.01>. Accessed: 26.11.2024 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 28.11.2024

Статья принята к печати / The article accepted for publication: 07.12.2024



OMNIDOCTOR.RU

Применение гранулоцитарных колониестимулирующих факторов у пациентов с ВИЧ-ассоциированными лимфопролиферативными заболеваниями, получающих цитотоксическую терапию: опыт исследовательского центра

Н.В. Кремнева^{✉1}, Г.А. Дудина^{1,2}, Э.У. Тагиева¹, А.А. Токмакова¹, В.Н. Немыкин¹

¹ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Цель. Изучить эффективность и безопасность профилактического однократного введения фиксированной дозы препарата Экстимия® (МНН: эмпагфилграстим) и ежедневного введения филграстима у пациентов с ВИЧ-инфекцией и лимфопролиферативными заболеваниями (ЛПЗ), получающих химиотерапию (ХТ).

Материалы и методы. В статье представлены результаты ретроспективного анализа по медицинской документации за 2022 г. Критериями включения в исследование стали диагноз ЛПЗ на фоне ВИЧ-инфекции и применение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ). По итогам поиска в медицинском архиве отобрано 30 релевантных историй болезни. Все пациенты получили ХТ, в том числе интенсивную, и нуждались в первичной профилактике фебрильной нейтропении (ФН). Пациентов разделили на 2 группы: в группе 1 (n=15) в качестве первичной профилактики ФН больные получили Г-КСФ пролонгированного действия препарат Экстимия® (МНН: эмпагфилграстим), а в группе 2 (n=15) – Г-КСФ короткого действия филграстим. Точками, представляющими интерес, являлись частота нейтропении любой степени, нейтропении 3–4-й степени, ФН, а также частота нейтропении, приведшей к отсрочке курса ХТ и редукции дозы. Проанализирована частота развития нежелательных явлений, связанных с изучаемой терапией.

Результаты. Большинство пациентов имели диагноз лимфомы Ходжкина (11/30, 37%) и В-клеточной неходжкинской лимфомы (9/30, 30%). Средний возраст пациентов составил 35 лет. У 2 пациентов в группе филграстима развилась ФН, которая привела к отсрочке очередного курса ХТ. В связи с отсутствием развития нейтропении очередной курс ХТ не был отложен ни у одного из пациентов, получающих эмпагфилграстим. Наиболее частыми нежелательными явлениями в обеих группах стали оссалгии и миалгии легкой и умеренной степени.

Заключение. Полученные данные реальной клинической практики демонстрируют благоприятный профиль безопасности и переносимости Г-КСФ у пациентов с ВИЧ-ассоциированными ЛПЗ с тенденцией к лучшему профилю эффективности в группе пролонгированного Г-КСФ.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, лимфопролиферативные заболевания, лимфома Ходжкина, неходжкинские лимфомы, нейтропения, фебрильная нейтропения, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, эмпагфилграстим, филграстим, Экстимия

Для цитирования: Кремнева Н.В., Дудина Г.А., Тагиева Э.У., Токмакова А.А., Немыкин В.Н. Применение гранулоцитарных колониестимулирующих факторов у пациентов с ВИЧ-ассоциированными лимфопролиферативными заболеваниями, получающих цитотоксическую терапию: опыт исследовательского центра. Современная Онкология. 2024;26(4):468–472. DOI: 10.26442/18151434.2024.4.203111

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

ВИЧ-инфекция остается одной из главных общемировых медицинских и социально-экономических проблем. По данным Объединенной программы Организации Объединенных Наций, число людей, живущих с ВИЧ, достигло в 2023 г. 39,9 млн, а количество новых случаев инфицирования составило 1,3 млн [1]. Пациенты с положительным ВИЧ-статусом подвержены более высокому риску развития лимфоидных злокачественных опухолей по сравнению

с общей популяцией [2]. В настоящее время принято считать, что у пациентов с ВИЧ имеется более высокий риск развития лимфом: неходжкинских В-клеточных, таких как фолликулярная и лимфома Беркитта, Т-клеточных, включая кожные Т-клеточные лимфомы и периферические Т-клеточные лимфомы, лимфомы Ходжкина (ЛХ) [3]. С момента внедрения комбинированной антиретровирусной терапии (АРТ) заболеваемость неходжкинской лимфомой на фоне заражения ВИЧ значительно снизилась, в то время как показатели

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Кремнева Наталья Валерьевна** – зав. отд.-нием гематологии и химиотерапии гемобластозов ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». E-mail: kremneva1182@mail.ru

Дудина Галина Анатольевна – д-р мед. наук, зав. гематологическим центром ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», проф. каф. онкологии, гематологии и лучевой терапии ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет)

Тагиева Эльнара Умудовна – врач-гематолог ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»

Токмакова Альбина Арсеновна – врач-гематолог ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»

Немыкин Вадим Николаевич – врач-гематолог ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»

✉ **Natalia V. Kremneva** – Department Head, Loginov Moscow Clinical Scientific Center. E-mail: kremneva1182@mail.ru; ORCID: 0009-0001-1032-6712

Galina A. Dudina – D. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University). ORCID: 0000-0001-9673-1067

Elnara U. Tagieva – hematologist, Loginov Moscow Clinical Scientific Center

Albina A. Tokmakova – hematologist, Loginov Moscow Clinical Scientific Center

Vadim N. Nemykin – hematologist, Loginov Moscow Clinical Scientific Center

Use of granulocyte colony-stimulating factors in patients with HIV-associated lymphoproliferative diseases receiving cytotoxic therapy: Experience of a research center

Natalia V. Kremneva^{✉1}, Galina A. Dudina^{1,2}, Elnara U. Tagieva¹, Albina A. Tokmakova¹, Vadim N. Nemykin¹

¹Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Moscow, Russia

Abstract

Aim. To study the efficacy and safety of prophylactic single administration of a fixed dose of Extimia® (INN: empegfilgrastim) and daily administration of filgrastim in patients with HIV infection and lymphoproliferative diseases (LPD) receiving chemotherapy (CT).

Materials and methods. The article presents the results of a retrospective analysis of medical records for 2022. The criteria for inclusion in the study were the diagnosis of LPD with HIV infection and the use of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF). Thirty relevant medical records were selected from the medical archive. All patients received CT, including high-dose CT, and required primary prophylaxis of febrile neutropenia (FN). Patients were divided into two groups: Group 1 (n=15) received the long-acting G-CSF Extimia® (INN: empegfilgrastim) for the primary prophylaxis of FN, Group 2 (n=15) received filgrastim, a short-acting G-CSF. The points of interest were the incidence of neutropenia of any grade, Grade 3–4 neutropenia, febrile neutropenia, and the incidence of neutropenia leading to a delayed course of CT and dose reduction. The frequency of adverse events associated with the studied therapy was analyzed.

Results. The majority of patients were diagnosed with Hodgkin lymphoma (11/30, 37%) and B-cell non-Hodgkin lymphoma (9/30, 30%). The mean age was 35 years. In 2 patients in the filgrastim group, PN occurred, which led to the delay of the following CT course. Due to the absence of neutropenia development, the next course of CT was not delayed in any of the patients receiving empegfilgrastim. The most common adverse events in both groups were mild to moderate ossalgia and myalgia.

Conclusion. The data from real-world clinical practice demonstrate a favorable safety and tolerability profile of G-CSF in patients with HIV-associated LPDs, with a tendency to have a better efficacy profile in the long-acting G-CSF group.

Keywords: HIV infection, lymphoproliferative diseases, Hodgkin's lymphoma, non-Hodgkin's lymphomas, neutropenia, febrile neutropenia, granulocyte colony-stimulating factor, empegfilgrastim, filgrastim, Extimia

For citation: Kremneva NV, Dudina GA, Tagieva EU, Tokmakova AA, Nemykin VN. Use of granulocyte colony-stimulating factors in patients with HIV-associated lymphoproliferative diseases receiving cytotoxic therapy: Experience of a research center. *Journal of Modern Oncology*. 2024;26(4):468–472. DOI: 10.26442/18151434.2024.4.203111

заболеваемости ЛХ в данной популяции пациентов значительно выросли и составляют 11–25% [3, 4]. Тем не менее ВИЧ-ассоциированная неходжкинская лимфома по-прежнему является ведущей причиной смертности на фоне синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД). В целом онкологическая нозология – это грозный негативный фактор летального исхода у пациентов различных категорий [5–7]. В настоящее время злокачественные новообразования (ЗНО) диагностируют у 25–40% пациентов с ВИЧ, которые обуславливают до 28% летальных исходов. Лимфомы составляют примерно 40% среди всех ЗНО, являясь основной причиной смертности на стадии СПИДа [4, 8, 9].

Для лечения злокачественных лимфом при ВИЧ рекомендуется химиотерапия (ХТ) стандартной интенсивности. Основной целью такого подхода является максимальное подавление опухолевого процесса [2]. Соблюдение дозового режима цитостатиков и строгое выдерживание интервалов между курсами играют ключевую роль в эффективности лечения. Фебрильная нейтропения (ФН) и инфекционные осложнения – наиболее частые проявления токсичности при проведении миелосупрессивной ХТ [10]. ФН – опасное нежелательное явление (НЯ) противоопухолевой терапии, ведущее к увеличению общей летальности и возрастанию расходов на лечение онкологических больных, в том числе и пациентов, живущих с ВИЧ. ФН диагностируют в том случае, когда у пациента с нейтропенией развивается фебрильная лихорадка. Применение препаратов из группы гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (Г-КСФ) уменьшает частоту развития и продолжительность нейтропении, поэтому рекомендовано ведущими зарубежными и российскими научными сообществами для профилактики ФН у пациентов, проходящих курсы миелосупрессивной ХТ [11, 12]. В настоящее время широко используют 2 формы Г-КСФ [13]: короткого и пролонгированного действия. Короткие Г-КСФ

применяют в виде серии ежедневных инъекций до восстановления нормальных показателей абсолютного числа нейтрофилов. Согласно литературным данным для этого может потребоваться до 11 инъекций на цикл ХТ в отличие от однократной инъекции пролонгированного Г-КСФ [14, 15].

В настоящее время в Российской Федерации зарегистрирован и используется Г-КСФ пролонгированного действия – оригинальный российский препарат эмпэгфилграстим (Экстимия®) производства АО «БИОКАД». Эффективность и безопасность препарата Экстимия® у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями (ЛПЗ) изучены в многоцентровом наблюдательном пострегистрационном исследовании LEGERITY [16]. Из 671 включенного в исследование пациента нейтропения 3–4-й степени развилась у 24 (5,1%), в то время как частота ФН составила 3%. Данные по использованию Г-КСФ у пациентов с ЛПЗ на фоне сопутствующей ВИЧ-инфекции ограничены, при этом сведения по использованию эмпэгфилграстима отсутствуют, что и обусловило актуальность исследования.

Цель исследования – в рамках пилотной оценки реальной практики провести ретроспективный сравнительный анализ эффективности и безопасности препарата Экстимия® в сравнении с Г-КСФ короткого действия филграстимом у ВИЧ-инфицированных пациентов с ЛПЗ, получающих ХТ.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ данных 30 пациентов с ВИЧ-инфекцией и ЛПЗ, проходивших ХТ в ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» с февраля до декабря 2022 г.

Всем пациентам в качестве первичной профилактики назначены Г-КСФ. Пациентов разделили на 2 группы. Группу 1 составили пациенты, которые для первичной профилактики ФН получили препарат эмпэгфилграстим (Экстимия®) производства АО «БИОКАД» после проведенного курса ХТ.

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов в группах 1 и 2
Table 1. Baseline characteristics of patients in Groups 1 and 2

Характеристика	Эмпэгфилгра- стим (n=15)	Филграстим (n=15)	p
Мужчины	10	10	>0,05
Женщины	5	5	>0,05
Возраст, среднее (СО)	35,13 (11,67)	35,67 (11,78)	>0,05
ECOG1	6	8	>0,05
ECOG2	6	5	>0,05
ECOG3	3	2	>0,05
CD4, кл/мкл, среднее (СО)	175,2 (148,07)	270,6 (220,61)	>0,05
Продолжительность АРТ<6 мес	7	5	>0,05
Среднее количество введения коротких Г-КСФ	1	4	>0,05
Количество курсов ХТ, среднее	3	3	>0,05
Диффузная В-крупноклеточная лимфома	5	4	>0,05
ЛХ	4	7	>0,05
Плазмобластная лимфома	1	1	>0,05
Первичная медиастинальная В-клеточная лимфома	1	1	>0,05
Фолликулярная лимфома	2	1	>0,05
Лимфома Беркитта	2	1	>0,05
BEACOPP эск.	4	7	>0,05
R+/-CHOP	2	1	>0,05
R+/-CHOEP	5	4	>0,05
R+/-DA-EPOCH	4	3	>0,05
Примечание. СО – стандартное отклонение, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) – Шкала оценки общего состояния онкологических больных.			

Таблица 2. Пациенты с ФН
Table 2. Patients with FN

Характеристика	Пациент 1	Пациент 2
Возраст, лет	42	31
Диагноз	Диффузная В-крупноклеточная лимфома	Плазмобластная лимфома
Режим	R-DA-EPOCH	DA-EPOCH
CD4, кл/мкл	62	76
Продолжительность АРТ до начала терапии, мес	1	<1
Продолжительность ФН, дни	6	8

Таблица 3. Гематологическая токсичность в группах 1 и 2, абс. (%)
Table 3. Hematological toxicity in Groups 1 and 2, n (%)

НЯ	Эмпэгфилгра- стим (n=15)	Филграстим (n=15)	p
Нейтропения 1–2-й степени	11 (73)	9 (60)	>0,05
Нейтропения 3–4-й степени	4 (27)	4 (27)	>0,05
ФН	–	2 (13)	>0,05
Инфекции	–	2 (13)	>0,05

Таблица 4. Сопоставление частоты развития БС и гипертермии как НЯ
в группах 1 и 2, абс. (%)
Table 4. Comparison of the incidence of pain syndrome and hyperthermia as AEs
in Groups 1 and 2, n (%)

НЯ	Эмпэгфилгра- стим (n=15)	Филграстим (n=15)	p
Миалгии	2 (13)	3 (20)	>0,05
Оссалгии 1–2-й степени	3 (20)	4 (26)	>0,05
Оссалгии 3–4-й степени	1 (6)	1 (6)	>0,05
Гипертермия	1 (6)	2 (13)	>0,05

Режим введения эмпэгфилграстима: в межкурсовой период, через 24 ч после окончания введения противоопухолевых препаратов его вводили в дозе 7,5 мг подкожно однократно. В группе 2 пациенты в межкурсовой период в качестве сопроводительной терапии получали препарат филграстим, который назначали в виде серии ежедневных инъекций до восстановления нормальных значений абсолютного числа нейтрофилов.

Математико-статистическую обработку проводили в среде R v.4.4.1, которая включала сравнение количественных показателей при помощи критерия Стьюдента–Уэлча и качественных показателей при помощи точного критерия Фишера.

Результаты

В анализ включены 30 пациентов, большинство из которых имели диагноз диффузной В-крупноклеточной лимфомы (9/11 [30%]) и ЛХ (11/30 [37%]). Больные сбалансированы по исходным характеристикам (табл. 1). Пациенты получили различные по интенсивности режимы терапии, в том числе интенсифицированные курсы BEACOPP-эскалированного режима (37%). Среднее количество введений короткого Г-КСФ составило 4 дня.

В группе пациентов, получавших эмпэгфилграстим, инфекции тяжелой степени, такие как мукозит, энтеропатия, пневмония и другие, не зарегистрированы. Антибактериальные, противогрибковые и противовирусные препараты на протяжении всех циклов полиХТ на фоне профилактического использования Г-КСФ применяли в стандартном режиме. В связи с отсутствием развития нейтропении очередной курс ХТ не был отложен ни у одного из пациентов, получавших эмпэгфилграстим. В группе пациентов, получавших филграстим, ФН зарегистрирована у 2 человек, что составило 13% (табл. 2, 3), она стала причиной отсрочки очередного цикла ХТ у 2 пациентов до 7 дней. Редукцию доз химиопрепаратов никому из пациентов не проводили. Нейтропения 3–4-й степени зарегистрирована у 4 пациентов в каждой группе.

Связанные с применением эмпэгфилграстима НЯ зарегистрированы у 7 человек из 15: у 1 – генерализованный болевой синдром – БС («разлитые боли») 1-й степени тяжести, у 3 – оссалгии 1–2-й степени тяжести, у 2 – миалгии. В группе пациентов, получавших филграстим, НЯ наблюдались у 10 пациентов из 15: у 1 – генерализованный БС («разлитые боли») 1-й степени тяжести, у 4 – оссалгии 1–2-й степени тяжести, у 3 – миалгии. Дополнительная обезболивающая терапия (кеторолом, трамаолом) требовалась 2 пациентам (табл. 4).

Обсуждение

Лечение лимфом при ВИЧ-инфекции – сложная задача, требующая индивидуализированного подхода и постоянного мониторинга состояния пациента для корректировки терапевтических стратегий в зависимости от динамики заболевания и ответа на лечение.

Патогенез упомянутых ЗНО тесно связан со статусом иммунной защиты пациента, который определяется количеством CD4+ клеток. Более чем у 2/3 пациентов заболевание

диагностируют на поздних стадиях со множественными экстранодальными очагами, в том числе с поражением желудочно-кишечного тракта и центральной нервной системы. Пациенты с ВИЧ имеют более неблагоприятный статус по Шкале оценки общего состояния онкологических больных (Eastern Cooperative Oncology Group – ECOG) по сравнению с онкологическими пациентами без ВИЧ-инфекции (≥ 2).

С риском развития ФН у пациентов с лимфомами, получающих ХТ, ассоциированы различные факторы, включая те, которые связаны с пациентом, заболеванием и самой терапией [17]. В нашем наблюдении представлены пациенты с различными типами лимфом, включая агрессивные, которые требуют назначения ХТ стандартной интенсивности. Обращает на себя внимание общий функциональный статус у всех пациентов в представленном анализе ≥ 1 по шкале ECOG. Это дополнительный фактор риска не только развития нейтропенических осложнений, но и снижения дозотенсивности терапии [18].

На частоту развития ФН на фоне ВИЧ-инфекции влияют такие факторы, как длительность АРТ < 6 мес, а также низкое количество CD4+ клеток [2, 19], что подтверждается данными нашего наблюдения. Оба пациента, у которых развилась ФН, имели низкое количество CD4 клеток, а длительность АРТ в обоих случаях составила менее 6 мес. Все перечисленное делает пациентов с положительным ВИЧ-статусом и ЛПЗ особенно уязвимыми к развитию нейтропенических осложнений и обусловленных ими инфекций.

Несмотря на небольшую выборку, в нашем наблюдении четко прослеживается преимущество пролонгированного Г-КСФ в снижении частоты развития тяжелой ФН. В группе эмпагфилграстима не зафиксировано ни одного случая перечисленных осложнений. Кроме того, однократная инъекция на курс ХТ является преимуществом в снижении количества вмешательств, потенциально повышающих риск контаминирования медицинского персонала.

Ограничениями данной работы являются, прежде всего, небольшой объем выборки и ретроспективный анализ данных одного центра.

Заключение

Данная статья – это первая российская работа, в которой анализируется эффективность Г-КСФ в профилактике ФН у пациентов с ЛПЗ и ВИЧ-инфекцией. Результаты нашего анализа подтверждают высокую клиническую эффективность и безопасность пролонгированного Г-КСФ эмпагфилграстима в профилактике ФН у пациентов с лимфомами и сопутствующей ВИЧ-инфекцией. Важным является тот факт, что не получено новых сигналов по безопасности. Все Г-КСФ имеют приемлемый профиль переносимости в приведенной скомпromетированной когорте пациентов.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests

Вклад авторов. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Материал подготовлен при финансовой поддержке АО «БИОКАД». При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Funding source. The material was prepared with the financial support of BIOCAD LLC. The authors maintained independence of opinion in preparing the manuscript.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

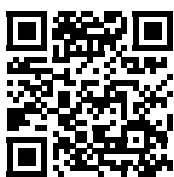
ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- UNAIDS. 2022 Global AIDS Update: In Danger. In: 2022 Global AIDS Update. 2022.
- Wang Z, Zhang R, Liu L, et al. Incidence and spectrum of infections among HIV/AIDS patients with lymphoma during chemotherapy. *J Infect Chemother*. 2021;27(10):1459–44. DOI:10.1016/j.jiac.2021.06.012
- Lewden C, May T, Rosenthal E, et al. Changes in causes of death among adults infected by HIV between 2000 and 2005: The "Mortalité 2000 and 2005" surveys (ANRS EN19 and Mortavic). *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008;48(5):590–8. DOI:10.1097/QAI.0b013e31817efb54
- Barta SK, Xue X, Wang D, et al. Treatment factors affecting outcomes in HIV-associated non-Hodgkin lymphomas: a pooled analysis of 1546 patients. *Blood*. 2013;122(19):3251–62. DOI:10.1182/blood-2013-04-498964
- Ашоур А.З., Литовкин А.В., Белов В.Г., и др. Анализ медико-социальных потребностей онкологических пациентов старшей возрастной группы при оказании паллиативной помощи. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;5:335 [Ashour AZ, Litovkin AV, Belov VG, et al. Analysis of health and social needs of cancer patients of older age groups in palliative care. *Sovremennye Problemy Nauki i Obrazovaniia*. 2015;5:335 (in Russian)].
- Ашоур А.З., Литовкин А.В., Белов В.Г., и др. Региональная модель паллиативной помощи лицам пожилого и старческого возраста с онкологической патологией в Калининградской области. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;6 [Ashour AZ, Litovkin AV, Belov VG, et al. Regional'naia model' palliativnoi pomoshchi litsam pozhilogo i starcheskogo vozrasta s onkologicheskoi patologiei v Kaliningradskoi oblasti. *Sovremennye Problemy Nauki i Obrazovaniia*. 2015;6 (in Russian)].
- Литовкин А.В., Парфенов Ю.А., Парфенов С.А., Сапожников К.В. Формы оказания паллиативной помощи лицам старшей возрастной группы с онкологией. *Современные проблемы науки и образования*. 2017;4:58 [Litovkin AV, Parfenov JuA, Parfenov SA, Sapozhnikov KV. Formy okazaniia palliativnoi pomoshhi licam starshej vozrastnoj grupy s onkologiej. *Sovremennye Problemy Nauki i Obrazovaniia*. 2017;4:58 (in Russian)].
- Сибегр Э.К., Уайли Д., Мартинес-Маса О., и др. Заболеваемость раком в многоцентровом когортном исследовании СПИДа до и во время эры высокоактивной антиретровирусной терапии: с 1984 по 2007 год. *Рак*. 2010;116:5507–16 [Siberg EK, Uaili D, Martinez-Masa O, et al. Zabolevaemost' rakom v mnogotsentrovom kogortnom issledovanii SPIDA do i vo vremena ery vysokoaktivnoi antiretrovirusnoi terapii: s 1984 po 2007 god. *Rak*. 2010;116:5507–16 (in Russian)].
- Riedel DJ, Rositch AF, Redfield RR, Blattner WA. HIV-associated lymphoma subtype distribution, immunophenotypes and survival in an urban clinic population. *Leuk Lymphoma*. 2016;57(2):306–12. DOI:10.3109/10428194.2015.1055483
- De Carvalho PS, Leal FE, Soares MA. Clinical and Molecular Properties of Human Immunodeficiency Virus-Related Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Front Oncol*. 2021;11:675353. DOI:10.3389/fonc.2021.675353
- Wolf D, Culakova E, et al. 30-th Annual Congress of Oncology Nursing Society. 2005.
- Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, et al. Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2015;33(28):3199–212. DOI:10.1200/JCO.2015.62.3488
- National Comprehensive Cancer Network®. 2025. NCCN® Clinical Practice Guidelines in oncology: Hematopoietic Growth factors, Version 1.2025. Available at: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=3&id=1493>. Accessed: 28.10.2024.
- Сапожников К.В., Сорокина И.В., Гусев А.В., и др. Профилактика фебрильной нейтропении у онкологических пациентов: данные реальной клинической практики. *Современная Онкология*. 2023;25(1):115–22 [Sapozhnikov KV, Sorokina IV, Gusev AV, et al. Prevention of febrile neutropenia in oncological patients:

- real-world data. *Journal of Modern Oncology*. 2023;25(1):115-22 (in Russian). DOI:10.26442/18151434.2023.1.202138
15. Green MD, Koelbl H, Baselga J, et al. A randomized double-blind multicenter phase III study of fixed-dose single-administration pegfilgrastim versus daily filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy. *Ann Oncol*. 2003;14(1):29-35. DOI:10.1093/annonc/mdg019
16. Нестерова Е.С., Сайдуллаева А.Ф., Шерстнев Д.Г., и др. Эффективность и безопасность применения препарата эмпэгфилграстим (Экстимия®, АО «БИОКАД») у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, получающих цитотоксическую терапию: результаты многоцентрового ретроспективно-проспективного наблюдательного пострегистрационного исследования LEGERITY. *Современная Онкология*. 2023;25(4):422-31 [Nesterova ES, Saydullaeva AF, Sherstnev DG, et al. Effectiveness and safety of empegfilgrastim (Extimia®, BIOCAD) in patients with lymphoproliferative diseases receiving cytotoxic therapy: results of LEGERITY, a multicenter retrospective-and-prospective observational post-marketing study. *Journal of Modern Oncology*. 2023;25(4):422-31 (in Russian)]. DOI:10.26442/18151434.2023.4.202539
17. Link H, Illerhaus G, Martens UM, et al. Efficacy and safety of lipegfilgrastim versus pegfilgrastim in elderly patients with aggressive B cell non-Hodgkin lymphoma (B-NHL): results of the randomized, open-label, non-inferiority AVOID neutropenia study. *Support Care Cancer*. 2021;29(5):2519-57. DOI:10.1007/s00520-020-05711-7
18. Snegovoy A, Kononenko IB, Sorokina I. 1869P Risk factors for reduced relative dose intensity (RDI) in patients with solid tumors receiving chemotherapy (CT) and primary prolonged G-CSF prophylaxis by empegfilgrastim: Analysis of DEFENDOR study. *Annals of Oncology*. 1869;35:S1097-8.
19. Park J, Kim TM, Hwang JH, et al. Risk factors for febrile neutropenia during chemotherapy for HIV-related lymphoma. *J Korean Med Sci*. 2012;27(12):1468-71. DOI:10.3346/jkms.2012.27.12.1468

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.11.2024

Статья принята к печати / The article accepted for publication: 07.12.2024



OMNIDOCTOR.RU

Причины назначения противоопухолевых лекарственных препаратов вне зарегистрированных показаний в реальной клинической практике. Ретроспективное исследование

Е.В. Карабина^{1,2}, Д.Д. Сакаева^{2,3}, О.Н. Липатов²

¹ГУЗ «Тульский областной клинический онкологический диспансер», Тула, Россия;

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия;

³КГ «Мать и дитя», Уфа, Россия

Аннотация

Цель. Изучить причины назначений противоопухолевых лекарственных препаратов (ПОЛП) вне зарегистрированных показаний (ВЗП) в реальной клинической практике.

Материалы и методы. Исследование проведено в ГУЗ ТОКОД (г. Тула). За 6 мес 2019 г. осуществлен анализ информации о 919 законченных случаях лечения 201 пациента старше 18 лет, получивших противоопухолевую лекарственную терапию по поводу морфологически-верифицированных солидных злокачественных новообразований в стационаре лечебной организации с помощью региональной информационной системы. Произведена выкопировка законченных случаев лечения ПОЛП ВЗП и в соответствии с зарегистрированными показаниями. Осуществлен анализ литературы, посвященный изучению причин применения ПОЛП ВЗП. Проведено изучение причин назначений ПОЛП ВЗП в реальной клинической практике при анализе законченных случаев лечения пациентов, получавших соответствующую терапию.

Результаты. В 86,2% случаев основная причина применения противоопухолевой лекарственной терапии ВЗП связана с наличием противоопухолевых агентов в клинических рекомендациях и рекомендациях профессиональных сообществ. Выявлено, что 11,6% случаев назначения противоопухолевых агентов ВЗП связаны с отягощенными клиническими ситуациями: исчерпанностью возможностей зарегистрированной терапии; отсутствием вариантов лечения при редких формах новообразований; отсутствием альтернативных опций при противопоказаниях к стандартным методам лечения. Другие причины назначения указанного лечения встречались крайне редко, носили ситуационный характер.

Заключение. В подавляющем большинстве случаев основной причиной назначения ПОЛП ВЗП является наличие указанных агентов в клинических рекомендациях и рекомендациях профессиональных сообществ. Вторая по частоте встречаемости причина связана с отягощенными клиническими ситуациями. Полученная информация свидетельствует о том, что применение ПОЛП у онкологических пациентов представляет собой неотъемлемую часть рутинной клинической практики и в перспективе может быть использовано для совершенствования нормативно-правового регулирования данных назначений.

Ключевые слова: off-label, вне зарегистрированных показаний, противоопухолевая лекарственная терапия, злокачественные новообразования, онкология, причины назначения

Для цитирования: Карабина Е.В., Сакаева Д.Д., Липатов О.Н. Причины назначения противоопухолевых лекарственных препаратов вне зарегистрированных показаний в реальной клинической практике. Ретроспективное исследование. Современная Онкология. 2024;26(4):473–477. DOI: 10.26442/18151434.2024.4.203108

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

Отсутствие прямого нормативно-правового регулирования применения лекарственных препаратов (ЛП) вне зарегистрированных показаний (ВЗП) в Российской Федерации создает объективные риски для медицинских организаций и врачей, обусловленные дефицитом научных доказательств безопасности и отсутствием информации о причинах указанных назначений. Анализ литературных данных демонстрирует сосредоточенность авторов на негативных последствиях применения терапии ВЗП [1–19]. Принимая во внимание то, что использование противоопухолевых ЛП (ПОЛП) «вне инструкции» является неотъемлемой частью реальной клинической практики (РКП) онкологов разных стран мира, включая Россию, изучение причин подобных назначений в онкологии приобретает особое значение. Совокупность перечисленных

факторов определяет актуальность анализа причин применения противоопухолевой лекарственной терапии (ПОЛТ) ВЗП и в перспективе может инициировать совершенствование правовой базы, а также создание легитимных алгоритмов реализации данных назначений.

Цель исследования – изучить причины назначений ПОЛП ВЗП в РКП.

Материалы и методы

Исследование проведено с 01.10.2021 по 30.06.2024 в ГУЗ ТОКОД. За 6 мес 2019 г. (с 01.01.2019 по 30.06.2019) осуществлен анализ информации о 919 законченных случаях лечения 201 пациента старше 18 лет, получивших ПОЛТ по поводу морфологически-верифицированных солидных злокачественных новообразований (ЗНО) в стационаре ГУЗ ТОКОД с помощью

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Карабина Елена Владимировна** – зав. отд.-нием противоопухолевой лекарственной терапии ГУЗ ТОКОД, аспирант каф. онкологии и клинической морфологии ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: kev-251@yandex.ru

Сакаева Дина Дамировна – д-р мед. наук, проф. каф. фармакологии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО БГМУ, зам. глав. врача по онкологии КГ «Мать и дитя»

Липатов Олег Николаевич – д-р мед. наук, проф., проф. каф. онкологии и клинической морфологии ФГБОУ ВО БГМУ

✉ **Elena V. Karabina** – Head of Antitumour Drug Treatment Department, Tula Regional Clinical Oncology Center, Bashkir State Medical University. E-mail: kev-251@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6062-5318

Dina D. Sakaeva – Dr. Sci. (Med.), Bashkir State Medical University, Clinical Hospital "Mother and Child". ORCID: 0000-0003-4341-6017

Oleg N. Lipatov – Dr. Sci. (Med.), Prof., Bashkir State Medical University. ORCID: 0000-0002-8867-504X

The reasons for prescribing antitumor drugs beyond the registered indications in real clinical practice: A retrospective study

Elena V. Karabina^{1,2}, Dina D. Sakaeva^{2,3}, Oleg N. Lipatov²

¹Tula Regional Clinical Oncology Center, Tula, Russia;

²Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

³Clinical Hospital "Mother and Child", Ufa, Russia

Abstract

Aim. To study the reasons for prescribing antitumor drugs (ATDs) beyond the registered indications (BRIs) in real clinical practice.

Materials and methods. The study was conducted at the Tula Regional Clinical Oncology Center. For 6 months of 2019, information was analyzed on 919 completed cases of treatment of 201 patients over the age of 18 who received antitumor drug therapy for morphologically verified solid malignant neoplasms in the inpatient department of the medical organization using a regional information system. Completed cases of treatment with ATDs were copied BRIs and in accordance with the registered indications. The analysis of the literature devoted to the study of the causes of the use of ATDs outside the registered indications has been carried out. The reasons for prescribing ATDs BRIs in real clinical practice were studied when analyzing completed cases of treatment of patients receiving appropriate therapy.

Results. In 86.2% of cases, the main reason for the use of antitumor drug therapy BRIs is associated with the presence of antitumor agents in clinical guidelines and recommendations of professional communities. 11.6% of cases of prescribing antitumor agents BRIs were associated with burdened clinical situations: exhaustion of the possibilities of registered therapy; lack of treatment options for rare forms of neoplasms; lack of alternative options with contraindications to standard treatment methods. Other reasons for prescribing the above mentioned treatment were extremely rare and were situational in nature.

Conclusion. In the vast majority of cases, the main reason for prescribing ATDs BRIs is the presence of these agents in clinical guidelines and recommendations of professional communities. The second most common cause is associated with burdened clinical situations. The information obtained indicates that the use of ATDs in cancer patients is an integral part of routine clinical practice and in the future can be used to improve the regulatory regulation of these prescriptions.

Keywords: off-label, beyond the registered indications, antitumor drug therapy, malignant tumors, oncology, the reasons for prescribing

For citation: Karabina EV, Sakaeva DD, Lipatov ON. The reasons for prescribing antitumor drugs beyond the registered indications in real clinical practice: A retrospective study. *Journal of Modern Oncology*. 2024;26(4):473–477. DOI: 10.26442/18151434.2024.4.203108

региональной информационной системы. Произведена выкопировка законченных случаев лечения ПОЛП ВЗП и в соответствии с зарегистрированными показаниями. Законченный случай был отнесен к категории ВЗП при условии несоответствия показаний для назначения того или иного ПОЛП перечню показаний, указанных в инструкции по медицинскому применению на момент начала терапии. Использован список всех зарегистрированных в РФ ПОЛП и перечень показаний к ним, актуальный в период проведения лечения пациентов с 01.01.2019 по 30.06.2019. Произведено сопоставление инструкций по медицинскому применению ЛП с соответствующими клиническими и практическими рекомендациями, действовавшими в указанный промежуток времени. Осуществлен анализ литературы, посвященный изучению причин применения ПОЛП ВЗП. Изучены причины назначений ПОЛП ВЗП в РКП при анализе законченных случаев лечения пациентов, получавших соответствующую терапию.

Данные законченных случаев лечения сведены в электронную таблицу с использованием специально созданного кодификатора. Статистический анализ проведен методом языка программирования R и с применением IBM SPSS Statistics 26.0. Категориальные переменные представлены в абсолютных и относительных числах, сравнение проведено с помощью критерия χ^2 Пирсона с применением поправки Йейтса при количестве наблюдений от 5 до 10, а также точно критерия Фишера в случае количества наблюдений менее 5. Различия признавали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

При анализе 919 законченных случаев лечения 201 пациента старше 18 лет, получивших ПОЛТ по поводу морфологически-верифицированных солидных новообразований в круглосуточном и дневном стационарах ГУЗ ТОКОД, зафиксировано 318 случаев использования ПОЛП ВЗП (34,6%) у 72 (35,8%) пациентов, тогда как в рамках зарегистрированных показаний – 601 (65,4%) случай у 129 (64,2%) больных.

Обе исследуемые группы представлены женщинами в 74% случаев и мужчинами – в 26% случаев. Средний возраст больных, получавших терапию по показаниям, составил 59 лет, а у пациентов, лечившихся препаратами ВЗП, – 55 лет.

Зафиксировано использование 47 ЛП, включая 46 противоопухолевых агентов и препаратов с противоопухолевой активностью в составе 73 схем ПОЛТ. Режимы ПОЛТ и ЛП представлены в табл. 1.

При анализе 318 законченных случаев госпитализаций, связанных с применением ПОЛП ВЗП, зафиксированы следующие причины назначения указанного лечения:

1. Наличие показаний в клинических рекомендациях/рекомендациях профессиональных сообществ – 274 (86,2%) случая.
2. Истощенность возможностей зарегистрированной терапии – 22 (6,9%) случая.
3. Отсутствие вариантов лечения при редких формах новообразований – 11 (3,5%) случаев.
4. Отсутствие альтернативных опций при противопоказаниях к стандартным методам лечения – 4 (1,3%) случая.
5. Ориентирование на класс-эффект и/или проецирование доказанной эффективности одного препарата на результат применения другого препарата с идентичным механизмом действия без убедительной доказательной базы – 3 (0,9%) случая у 1 пациентки связаны с заменой доксорубина гидрохлорида пегилированного липосомального на доксорубин в комбинации с бевацизумабом.
6. Отказ пациента от стандартных методов лечения – 2 (0,6%) случая у 1 пациента (отказ от оперативного лечения при резектабельном местно-распространенном раке ректосигмоидного отдела толстой кишки).
7. Немедицинские причины – 2 (0,6%) случая у 1 пациентки связаны с ожиданием оперативного лечения после 6 циклов неоадьювантной химиотаргетной терапии (2 курса терапии трастузумабом).

В данном исследовании не зафиксированы причины назначения ПОЛП ВЗП, которые теоретически могут встречаться в РКП:

Таблица 1. Схемы проведения ПОЛТ и ЛП Table 1. Antineoplastic drug therapy regimens and drugs		
№	Схемы лечения	ЛП
1	Акситиниб	Акситиниб
2	Анастрозол	Анастрозол
3	Атезолизумаб	Атезолизумаб
4	Бевацизумаб	Бевацизумаб
5	Винорелбин	Винорелбин
6	Гемцитабин	Гемцитабин
7	Деносумаб	Деносумаб
8	Доксорубин	Доксорубин
9	Доцетаксел	Доцетаксел
10	Золедоновая кислота	Золедоновая кислота
11	Иматиниб	Иматиниб
12	Иринотекан + бевацизумаб	Иринотекан
13	Капецитабин	Капецитабин
14	Ниволумаб	Ниволумаб
15	Олапариб	Олапариб
16	Пазопаниб	Пазопаниб
17	Паклитаксел 1 раз в 3 недели	Паклитаксел
18	Паклитаксел еженедельно	Палбоциклиб
19	Панитумумаб	Панитумумаб
20	Пеметрексед	Пеметрексед
21	Пембролизумаб	Пембролизумаб
22	Регорафениб	Регорафениб
23	Сунитиниб	Сунитиниб
24	Трастузумаб	Трастузумаб
25	Трастузумаб эмтанзин	Трастузумаб эмтанзин
26	Фулвестрант	Фулвестрант
27	Цетуксимаб	Цетуксимаб
28	Зверолimus	Зверолimus
29	Эксеместан	Эксеместан
30	Эрибулин	Эрибулин
31	Наб-паклитаксел	Наб-паклитаксел
32	Дабрафениб + траметиниб	Дабрафениб
33	Интерферон α + бевацизумаб	Интерферон α
34	Летрозол + рибоциклиб	Летрозол
35	Ниволумаб + деносумаб	Рибоциклиб
36	Палбоциклиб + фулвестрант	Палбоциклиб
37	Анастрозол + бусерелин + трастузумаб	Бусерелин
38	Анастрозол + трастузумаб	Ломустин
39	Бевацизумаб + гемцитабин + карбоплатин	Траметиниб
40	Бевацизумаб + ломустин	Эпирубицин
41	Гемцитабин + карбоплатин	Этопозид
42	Гемцитабин + цисплатин	Карбоплатин
43	Доксорубин + бевацизумаб	Оксалиплатин
44	Доксорубин + цисплатин	Цисплатин
45	Доцетаксел + трастузумаб	Фторурацил
46	Доцетаксел + карбоплатин + трастузумаб	Циклофосфамид
47	Капецитабин + бевацизумаб	Кальция фолинат
48	Капецитабин + трастузумаб	–
49	Паклитаксел + трастузумаб	–

Таблица 1 (Окончание). Схемы проведения ПОЛТ и ЛП Table 1 (End). Antineoplastic drug therapy regimens and drugs		
№	Схемы лечения	ЛП
50	Паклитаксел 1 раз в 3 недели + карбоплатин 1 раз в 3 недели	–
51	Паклитаксел еженедельно + трастузумаб еженедельно	–
52	Паклитаксел еженедельно + карбоплатин еженедельно	–
53	Паклитаксел еженедельно + карбоплатин 1 раз в 3 недели	–
54	Паклитаксел + цисплатин	–
55	Пеметрексед + карбоплатин	–
56	Трастузумаб + винорелбин	–
57	Цисплатин + фторурацил	–
58	Эпирубицин + циклофосфамид	–
59	Этопозид + карбоплатин	–
60	Этопозид + цисплатин	–
61	АС (доксорубин + циклофосфамид)	–
62	DeGramon + панитумумаб (фторурацил, кальция фолинат, панитумумаб)	–
63	FLOT (доцетаксел, оксалиплатин, кальция фолинат, фторурацил)	–
64	FOLFOX (оксалиплатин + кальция фолинат + фторурацил)	–
65	FOLFOX + панитумумаб (оксалиплатин, кальция фолинат, панитумумаб)	–
66	FOLFIRI (иринотекан, кальция фолинат, фторурацил)	–
67	FOLFIRI + панитумумаб (иринотекан, кальция фолинат, фторурацил, панитумумаб)	–
68	FOLFIRI + бевацизумаб (иринотекан, кальция фолинат, фторурацил, бевацизумаб)	–
69	FOLFIRINOX (оксалиплатин, иринотекан, кальция фолинат, фторурацил)	–
70	FOLFIRINOX + бевацизумаб (оксалиплатин, иринотекан, кальция фолинат, фторурацил, бевацизумаб)	–
71	XELIRI + бевацизумаб (капецитабин, иринотекан, бевацизумаб)	–
72	XELOX (капецитабин, оксалиплатин)	–
73	XELOX + бевацизумаб (капецитабин, оксалиплатин, бевацизумаб)	–

1. Наличие доказательств эффективности и безопасности до планируемого внесения изменений в инструкцию по медицинскому применению и/или в клинические рекомендации (например, при условии известных положительных результатов клинического исследования) [20].

2. Наличие теоретических предпосылок при отсутствии доказательной базы и/или при условии изучающихся показаний.

3. Неверная интерпретация клинических рекомендаций и/или результатов клинических исследований.

4. Некомпетентность/заблуждения врача, связанные с недостаточной осведомленностью и неверной интерпретацией информации, содержащейся в инструкции по медицинскому применению того или иного препарата.

Обсуждение

Результаты нашего исследования показали, что в 86,2% случаев основная причина применения ПОЛТ ВЗП обусловлена наличием противоопухолевых агентов в клинических рекомендациях и рекомендациях профессиональных сообществ. Данный факт обусловлен тем, что в инструкциях по медицинскому применению зарегистрированных ЛП не отражен весь перечень

показаний, имеющих убедительные доказательства безопасности и эффективности [21]. По мнению С. Verbaanderd и соавт., регистрация новых показаний ассоциирована со значительными финансовыми затратами при низкой окупаемости инвестиций для компаний-производителей ЛП [22], а также с ограничением мотивации на проведение клинических исследований. Наличие ПОЛП ВЗП в актуальных рекомендациях по лечению ЗНО как основной причины назначения указанных агентов у онкологических больных детально изучалось J. Wagner и соавт., а также R. Kurzrock и соавт. [23, 24]. Установлено, что 47 ЛП, зарегистрированных FDA с 2011 по 2015 г. для лечения взрослых онкологических пациентов, были одобрены по 69 показаниям, в то время как в рекомендациях National Comprehensive Cancer Network (NCCN) фигурировало 113 показаний, среди которых только 69 (61%) соответствовали инструкциям по медицинскому применению (по состоянию на 25.03.2016) [23]. Спустя 21 мес авторами повторно изучены инструкции по медицинскому применению 47 ЛП. Показано, что 6 из 44 показаний (14%), обозначенных в рекомендациях NCCN и не прописанных в инструкциях по медицинскому применению, получили одобрение регулятора [23]. Подобная динамика одобрений свидетельствует об отсутствии активности компаний-производителей в отношении расширения спектра показаний при применении давно использующихся зарегистрированных ЛП. Именно поэтому обсуждение вопросов, касающихся упрощения системы внесения новых показаний в существующую инструкцию, носит дискуссионный характер и требует детальной проработки.

Значимо меньший процент случаев назначения противоопухолевых агентов ВЗП в нашей работе был связан с отягощенными клиническими ситуациями (11,6%): истощенностью возможностей зарегистрированной терапии; отсутствием вариантов лечения при редких формах новообразований; отсутствием альтернативных опций при противопоказаниях к стандартным методам лечения. Полученные результаты противоречат данным ряда исследователей, считавших, что основными причинами применения ПОЛП ВЗП у онкологических пациентов являются отсутствие вариантов лечения при редких формах ЗНО и истощенность возможностей зарегистрированной терапии [25–30]. Другие причины назначения указанного лечения

в нашем анализе встречались крайне редко, носили ситуационный характер и не привели к непредвиденным нежелательным реакциям и клинически значимым нежелательным явлениям.

Заключение

Результаты проведенного исследования показали, что в подавляющем большинстве случаев основной причиной назначения ПОЛП ВЗП является наличие указанных агентов в клинических рекомендациях и рекомендациях профессиональных сообществ (86,2%). Вторая по частоте встречаемости причина связана с отягощенными клиническими ситуациями (11,6%). Полученная информация свидетельствует о том, что применение ПОЛП у онкологических пациентов представляет собой неотъемлемую часть рутинной клинической практики и в перспективе может быть использовано для совершенствования нормативно-правового регулирования данных назначений.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Барышникова И.Н., Кетова Г.Г., Зарипова Г.Р., и др. Нормативно-правовые аспекты назначения лекарственных препаратов не по инструкции (off-label) в Российской Федерации. *Клиническая фармакология и терапия*. 2023;32(2):73–9 [Baryshnikova IN, Ketova GG, Zaripova GR, et al. Regulatory and legal aspects of the off-label use of medicines in the Russian Federation. *Clin Pharmacol Ther*. 2023;32(2):73–9 (in Russian)]. DOI:10.32756/0869-5490-2023-2-73-79
- Вольская Е. Узкие границы свободы: применение лекарственных препаратов вне инструкции. *Ремедиум*. 2017;(7-8):6–10 [Volskaya E. Narrow limits of freedom: Off label use of medicinal products. *Remedium*. 2017;(7-8):6–10 (in Russian)]. DOI:10.21518/1561-5936-2017-7-8-6-10
- Габай П.Г., Багмет Н.А. Использование лекарственных средств off-label: ответственность медицинского работника и медицинской организации. *Российский следователь*. 2017;17:19–24 [Gabay PG, Bagmet NA. Off-label use of pharmaceutical drugs: Liability of medical officer and medical institution. *Russian Investigator*. 2017;17:19–24 (in Russian)].
- Гиляревский С.Р. Назначение лекарственных препаратов по показаниям, не указанным в инструкции («off-label»): сложная проблема современной клинической практики. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2020;16(2):324–34 [Gilyarevskiy SR. Off-label medicines use: Complex problem of modern clinical practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(2):324–34 (in Russian)]. DOI:10.20996/1819-6446-2020-04-14
- Каминская О.Н., Грачева Т.Ю. Юридические аспекты вакцинация off-label. *Медицинское право: теория и практика*. 2019;5(2(10)):111–16 [Kaminskaya ON, Gracheva TYu. Vaccination is off-label. Legal aspect. *Medical Law: Theory and Practice*. 2019;5(2(10)):111–16 (in Russian)].
- Кузнецова Е.Ю., Овчинникова П.П., Семёнцева А.С. Проблема применения лекарственных препаратов «off-label» в России. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2020;9-1(99):133–8 [Kuznetsova EYu, Ovchinnikova PP, Semyoncheva AS. The problem of using drugs off-label in Russia. *International Scientific Research Journal*. 2020;9-1(99):133–8 (in Russian)].
- Марцевич С.Ю., Навасардян А.Р., Комкова Н.А. Назначение лекарственных средств не в соответствии с официальной инструкцией по медицинскому применению (off-label). Возможные причины, виды и последствия. Правовое регулирование в Российской Федерации. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2017;13(5):667–74 [Martsevich SYu, Navasardjan AR, Komkova NA. Off-label prescribing. Possible causes, types and consequences. Legal regulation in the Russian Federation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(5):667–74 (in Russian)]. DOI:10.20996/1819-6446-2017-13-5-667-674
- Наvasардян А.Р., Марцевич С.Ю., Габай П.Г. Назначение лекарственных препаратов не в соответствии с официальной инструкцией по медицинскому применению (off-label), клинические рекомендации, стандарты оказания медицинской помощи и правовое регулирование в Российской Федерации. Часть 2. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2021;17(2):286–93 [Navasardyan AR, Martsevich SYu, Gabay PG. Prescribing drugs not in accordance with the official instructions for medical use (off-label), clinical guidelines, standards of medical care and legal regulation in the Russian Federation. Part 2. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(2):286–93 (in Russian)]. DOI:10.20996/1819-6446-2021-04-01
- Русских С.В., Тарасенко Е.А., Москвичева Л.И., и др. Лекарственные препараты «off-label»: правовые проблемы и социально-экономические аспекты практики применения. *Фармация и фармакология*. 2023;11(2):149–60 [Russkikh SV, Tarasenko EA, Moskvicheva LI, et al. "Off-label" drugs: Legal problems and socio-economic aspects of application practice. *Pharmacy & Pharmacology*. 2023;11(2):149–60 (in Russian)]. DOI:10.19163/2307-9266-2023-11-2-149-160

10. Сомова М.Н., Батищева Г.А. Правовые аспекты назначения лекарственных препаратов off-label. *Прикладные информационные аспекты медицины*. 2016;19(3):139–43 [Somova MN, Batishcheva GA. Legal aspects of prescribing off-label. *Applied Information Aspects of Medicine*. 2016;19(3):139–43 (in Russian)].
11. Тарабукина С.М., Дрёмова Н.Б. Проблема изготовления в больничной аптеке лекарственных препаратов, назначаемых «off-label». *Современная организация лекарственного обеспечения*. 2021;8(1):106–8 [Tarabukina SM, Dremova NB. The problem of manufacturing "off-label" medicines in a hospital pharmacy. *Modern Organization of Drug Supply*. 2021;8(1):106–8 (in Russian)]. DOI:10.30809/solo.1.2021.36
12. Хадарцев А.А., Иванов Д.В., Хадарцева К.А. Юридические аспекты применения лекарственных средств по иному назначению (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий*. 2020;3:115–23 [Khadartsev AA, Ivanov DV, Khadartseva KA. Legal aspects off-label-use of drugs (literature review). *Journal of New Medical Technologies*. 2020;3:115–23 (in Russian)].
13. Цыганова О.А. Правовые последствия назначения «off-label» терапии. *Медицинское право: теория и практика*. 2017;3(2(6)):332–40 [Tsyganova OA. Legal consequences of the appointment of «off-label» therapy. *Medical Law: Theory and Practice*. 2017;3(2(6)):332–40 (in Russian)].
14. Цыганкова О.В., Батлук Т.И., Латынцева Л.Д., и др. Юридические и медицинские аспекты назначения лекарственных средств вне инструкции. Точка зрения. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2019;15(1):130–4 [Tsygankova OV, Batluk TI, Latyntseva LD, et al. Legal and medical aspects of off-label medication use. Point of view. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(1):130–4 (in Russian)]. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-1-130-134
15. Bell JS, Richards GC. Off-label medicine use: ethics, practice and future directions. *Aust J Gen Pract*. 2021;50(5):329–31. DOI:10.31128/AJGP-08-20-5591
16. Eguale T, Buckeridge DL, Verma A, et al. Association of off-label drug use and adverse drug events in an adult population. *JAMA Intern Med*. 2016;176(1):55–63. DOI:10.1001/jamainternmed.2015.6058
17. Rusz CM, Ősz BE, Jítčá G, et al. Off-label medication: From a simple concept to complex practical aspects. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(19):10447. DOI:10.3390/ijerph181910447
18. Syed SA, Dixon BA, Constantino E, Regan J. The law and practice of off-label prescribing and physician promotion. *J Am Acad Psychiatry Law*. 2021;49(1):53–9. DOI:10.29158/JAAPL.200049-20
19. Van Norman GA. Off-label use vs off-label marketing of drugs: Part 1: Off-label use-patient harms and prescriber responsibilities. *JACC Basic Transl Sci*. 2023;8(2):224–33. DOI:10.1016/j.jacmts.2022.12.011
20. Schmitt AM, Walter M, Herbrand AK, et al. Characteristics and survival of patients with cancer with intended off-label use – A cohort study. *BMJ Open*. 2022;12(5):e060453. DOI:10.1136/bmjopen-2021-060453
21. De Vries EGE, Cherny NI, Voest EE. When is off-label off-road? *Ann Oncol*. 2019;30(10):1536–8. DOI:10.1093/annonc/mdz445
22. Verbaander C, Rooman I, Meheus L, Huys I. On-label or off-label? Overcoming regulatory and financial barriers to bring repurposed medicines to cancer patients. *Front Pharmacol*. 2020;10:1664. DOI:10.3389/fphar.2019.01664
23. Wagner J, Marquart J, Ruby J, et al. Frequency and level of evidence used in recommendations by the National Comprehensive Cancer Network guidelines beyond approvals of the US Food and Drug Administration: Retrospective observational study. *BMJ*. 2018;360:k668. DOI:10.1136/bmj.k668
24. Kurzrock R, Gurski LA, Carlson RW, et al. Level of evidence used in recommendations by the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines beyond Food and Drug Administration approvals. *Ann Oncol*. 2019;30(10):1647–52. DOI:10.1093/annonc/mdz232
25. Herrero Fernandez M, Molina Villaverde R, Arroyo Yustos M, et al. The off-label use of antineoplastics in oncology is limited but has notable scientific support in a University hospital setting. *Front Pharmacol*. 2019;10:1210. DOI:10.3389/fphar.2019.01210
26. Fung A, Yue X, Wigle PR, Guo JJ. Off-label medication use in rare pediatric diseases in the United States. *Intractable Rare Dis Res*. 2021;10(4):238–45. DOI:10.5582/irdr.2021.01104
27. Gordon N, Goldstein DA, Tadmor B, et al. Factors associated with off-label oncology prescriptions: The role of cost and financing in a universal healthcare system. *Front Pharmacol*. 2021;12:754390. DOI:10.3389/fphar.2021.754390
28. Lim M, Shulman DS, Roberts H, et al. Off-label prescribing of targeted anticancer therapy at a large pediatric cancer center. *Cancer Med*. 2020;9(18):6658–66. DOI:10.1002/cam4.3349
29. Smieliauskas F, Sharma H, Hurley C, et al. State insurance mandates and off-label use of chemotherapy. *Health Econ*. 2018;27(1):e55–70. DOI:10.1002/hec.3537
30. Wei G, Wu M, Zhu H, et al. Off-label use of antineoplastic drugs to treat malignancies: Evidence from China based on a nationwide medical insurance data analysis. *Front Pharmacol*. 2021;12:616453. DOI:10.3389/fphar.2021.616453

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.11.2024

Статья принята к печати / The article accepted for publication: 07.12.2024



OMNIDOCTOR.RU

Молекулярные основы формирования тиреоидного статуса и его роль в инициации и промоции рака желудка и толстой кишки

И.В. Станоевич^{1,2}, В.А. Иоутси¹, Н.Л. Лысоволенко³, И.Э. Алексеев³, А.Д. Кондрашкина^{✉2}, М.Б. Полянский³, Е.В. Письменная⁴

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, Россия;

³ОБУЗ «Курский онкологический научно-клинический центр им. Г.Е. Островерхова» Минздрава Курской области, Курск, Россия;

⁴Министерство здравоохранения Курской области, Курск, Россия

Аннотация

Понятие тиреоидного статуса гораздо шире оценки содержания тиреотропного, свободных и связанных тиреоидных гормонов в системном кровотоке и включает особенности транспорта, тканевой биодоступности, рецепции, метаболизма, биомолекулярных механизмов действия и инактивации, а также физиологическую или патофизиологическую основу изменения функции и патоморфологический субстрат болезни, в том числе и злокачественного новообразования. Ввиду этого крайне актуальным является вопрос о механизмах влияния тиреоидного статуса на процессы инициации и промоции опухолей желудочно-кишечного тракта. В отношении колоректального рака прослежена неоднородная связь тиреоидного статуса: в одних исследованиях повышение концентрации свободного Т4 и тиреотоксикоза связано с уменьшением риска возникновения злокачественных новообразований толстой кишки, в других протективный эффект имело назначение левотироксина при гипотиреозе. Риск рака желудка повышен у мужчин, проживающих в регионах с субоптимальным или верхненормальным потреблением йода и страдающих той или иной тиропатией. В статье освещены физиологические и биохимические основы формирования тиреоидного статуса. Представлены особенности экспрессии дейодиназ при раке желудка и толстой кишки. Подробно изложена проблема йодиндуцированных дистиреозов после проведения лучевых методов исследования с применением йодсодержащих контрастов.

Ключевые слова: тиреоидный статус, гипотиреоз, гипертиреоз, рак желудка, колоректальный рак, дейодиназы, тиреотропный гормон, тироксин, трийодтиронин, дийодтиронин

Для цитирования: Станоевич И.В., Иоутси В.А., Лысоволенко Н.Л., Алексеев И.Э., Кондрашкина А.Д., Полянский М.Б., Письменная Е.В. Молекулярные основы формирования тиреоидного статуса и его роль в инициации и промоции рака желудка и толстой кишки. Современная Онкология. 2024;26(4):478–483. DOI: 10.26442/18151434.2024.4.202908

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Физиологические и биохимические основы формирования тиреоидного статуса

В повседневной клинической практике врачи неэндокринологического профиля придерживаются синдромального подхода, т.е. ведущее значение придают направлению, глубине и длительности изменения системной концентрации тиреотропного гормона (ТТГ) и тироксина (Т4), в меньшей степени – этиологии развивающихся событий. В связи с этим необходимо подчеркнуть, что понятие *тиреоидного статуса* (ТС) гораздо шире оценки содержания ТТГ, свободных и связанных тиреоидных гормонов в системном кровотоке и включает особенности транспорта, тканевой биодоступности, рецепции, метаболизма, биомолекулярных механизмов

действия и инактивации, а также физиологическую или патофизиологическую основу изменения функции и патоморфологический субстрат болезни. Нередки ситуации латентного и субклинического течения функциональной автономии узловых новообразований щитовидной железы (ЩЖ), особенно у лиц старшей возрастной группы, которая может манифестировать в процессе лечебно-диагностических мероприятий по поводу злокачественного новообразования (ЗНО) экстраклеточной локализации и существенно сказаться на общей и безрецидивной выживаемости больных. В этой связи особого внимания заслуживают результаты метаанализа австралийских ученых, проанализировавших корреляцию уровня свободного Т4, отношения общего и свободного

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Кондрашкина Алина Дмитриевна – врач-ординатор каф. онкологии ФГБОУ ВО КГМУ. E-mail: alina.vetrova1999@gmail.com

Станоевич Ирина Васильевна – д-р мед. наук, доц., врач – акушер-гинеколог хирургического отд. Института клинической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», проф. каф. онкологии ФГБОУ ВО КГМУ

Иоутси Виталий Алексеевич – канд. хим. наук, зав. лаб. метаболомных исследований ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

Лысоволенко Наталья Леонидовна – зав. отд.-нием функциональной диагностики, врач-кардиолог, врач функциональной диагностики ОБУЗ «КО НКЦ им. Г.Е. Островерхова»

Алексеев Илья Эмзарович – врач-кардиолог, врач функциональной диагностики ОБУЗ «КО НКЦ им. Г.Е. Островерхова»

Полянский Максим Борисович – канд. мед. наук, врач-онколог онкологического абдоминального отд.-ния ОБУЗ «КО НКЦ им. Г.Е. Островерхова»

Письменная Екатерина Васильевна – канд. мед. наук, министр здравоохранения Минздрава Курской области

✉ Alina D. Kondrashkina – Clinical Resident, Kursk State Medical University. E-mail: alina.vetrova1999@gmail.com; ORCID: 0009-0009-9271-7810

Irina V. Stanoevich – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Endocrinology Research Center, Kursk State Medical University. ORCID: 0000-0002-9681-672X

Vitaliy A. Ioutsi – Cand. Sci. (Chem.), Endocrinology Research Center. ORCID: 0000-0001-9002-1662

Natalya L. Lysovolenko – Department Head, Ostroverkhov Kursk Oncology Scientific And Clinical Center. ORCID: 0000-0001-7747-2784

Ilya E. Alekseev – cardiologist, Ostroverkhov Kursk Oncology Scientific And Clinical Center. ORCID: 0000-0003-3745-0307

Maksim B. Polyansky – Cand. Sci. (Med.), Ostroverkhov Kursk Oncology Scientific And Clinical Center. ORCID: 0000-0002-5996-6024

Ekaterina V. Pis'mennaia – Cand. Sci. (Med.), Ministry of Health of the Kursk Region. ORCID: 0009-0004-6417-1949

The molecular basis of thyroid status formation and its role in the initiation and promotion of gastric and colorectal cancer: A review

Irina V. Stanoevich^{1,2}, Vitaliy A. Ioutsi¹, Natalya L. Lysovolenko³, Ilya E. Alekseev³, Alina D. Kondrashkina², Maksim B. Polyansky³, Ekaterina V. Pis'mennaia⁴

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia;

²Kursk State Medical University, Kursk, Russia;

³Ostroverkhov Kursk Oncology Scientific And Clinical Center, Kursk, Russia;

⁴Ministry of Health of the Kursk Region, Kursk, Russia

Abstract

The concept of thyroid status is much broader than assessing the levels of thyroid stimulating hormone, free and bound thyroid hormones in the systemic circulation. It includes features of transport, tissue bioavailability, receptor interaction, metabolism, biomolecular mechanisms of action and inactivation, as well as the physiological or pathophysiological basis of changes in function and the pathomorphological substrate of diseases, including malignancies. Therefore, the question of the mechanisms through which thyroid status influences the processes of tumor initiation and promotion in the gastrointestinal tract is extremely relevant. Regarding colorectal cancer, an ambiguous link between thyroid status has been identified – in some studies, an increase in free T4 concentration and thyrotoxicosis are associated with a decreased risk of developing colon cancer, while in others, the administration of levothyroxine in hypothyroidism had a protective effect. The risk of gastric cancer is elevated in men living in regions with suboptimal or above-normal iodine consumption and suffering from various thyroid pathologies. This paper analyzes modern ideas about pathogenetic relationship between gastric and colon cancer and patients' thyroid status. It presents physiological and biochemical basics of thyroid status formation. Deiodinase expression profile in gastric and colon cancer is stated. The problem of iodine-induced disthyroidoses following radiation procedures using iodine-containing contrasts is described in detail.

Keywords: thyroid status, hypothyroidism, hyperthyroidism, gastric cancer, colorectal cancer, deiodinase, thyroid-stimulating hormone, thyroxine, triiodothyronine, diiodothyronine

For citation: Stanoevich IV, Ioutsi VA, Lysovolenko NL, Alekseev IE, Kondrashkina AD, Polyansky MB, Pis'mennaia EV. The molecular basis of thyroid status formation and its role in the initiation and promotion of gastric and colorectal cancer: A review. *Journal of Modern Oncology*. 2024;26(4):478–483. DOI: 10.26442/18151434.2024.4.202908

трийодтиронина (Т3), а также ТТГ, и клинических параметров пациентов: частоты расстройств ритма сердца и сократимости миокарда, остеопороза/переломов, ЗНО, деменции, слабости, смертности, составных элементов метаболического синдрома и исходов беременности на основании 58 отобранных публикаций. Наибольшую чувствительность показали уровни свободного Т4 и отношение общего и свободного Т3, 50 и 53% соответственно, по сравнению с ТТГ – 23%. Полученные результаты позволили авторам указать на необходимость пересмотра действующего подхода к оценке ТС на основании изолированного определения ТТГ или ТТГ и свободного Т4 [1].

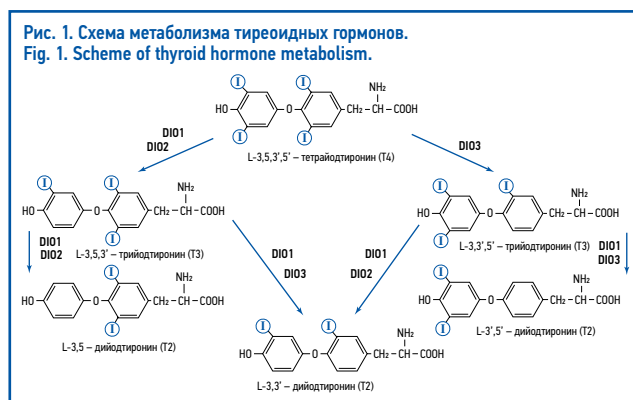
Фундаментальным обоснованием полученных данных являются особенности регуляции синтеза и превращений тиреоидных гормонов. Системная концентрация Т4 обеспечивает реализацию механизма отрицательной обратной связи по отношению к вышестоящим структурам иерархической оси регуляции функции ЩЖ. Однако биологические эффекты тиреоидных гормонов обусловлены внутриклеточной концентрацией основного метаболита Т4–Т3 и другими метаболитами. Необходимо подчеркнуть, что рецепторы ТТГ обнаружены не только на мембране фолликулярных клеток ЩЖ, но и на многих других клетках как нормального, так и опухолевого фенотипа, что подчеркивает наличие экстратиреоидных функций данного гормона [2]. Таким образом, состояние первичного гипотиреоза, характеризующегося повышением концентрации ТТГ плазмы крови, может потенцировать прямые эффекты данного гормона в чувствительных клетках, что важно учитывать при неоплазиях как тиреоидной, так и экстратиреоидной локализации. Ряд провоспалительных цитокинов (например, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли α) обладает способностью подавлять синтез тиреоидина, тем самым модулируя ответ на сигнал отрицательной обратной связи [3]. Непосредственно гормональной активностью обладает Т3, образующийся за счет дейодирования внешнего кольца Т4 под действием дейодиназы (DIO) 1 или 2-го типа,

а также ди- и моноидпроизводные. Для последних установлена гормональная активность [2]. Схема биохимических превращений Т4 отражена на рис. 1.

Циркуляция Т3 в крови происходит в связанном с белками плазмы состоянии (общий Т3). Основными транспортными белками являются тироксинсвязывающий глобулин, транскретин и альбумин. Т3 может проникать в клетки только в не связанном с белками состоянии, его в норме не более 0,4% от общего содержания. Профиль эффектов собственно Т3 определяется профилем экспрессии его рецепторов, обеспечивающих как геномные, так и негеномные эффекты, включая изменение подвижности клеток и связи с внеклеточным матриксом. Важнейшей функцией Т3 служит регуляция неспецифического и специфического иммунного ответа за счет поддержания функционально необходимой активации окислительных реакций в клетках иммунной системы [4]. Данную особенность важно учитывать в процессе хирургического, лекарственного и лучевого лечения пациентов онкологического профиля для минимизации присоединения вторичной инфекции и профилактики развития гнойно-септических осложнений.

Общий Т3 имеет диагностическое значение в тех случаях, когда связывающая способность белков остается постоянной. Такое постоянство изменяется при приеме некоторых лекарственных препаратов (5-фторурацил, андрогены, глюкокортикоиды, даназол, L-Аспарагиназа и т.д.), а также при общем тяжелом состоянии больного. Так, снижение уровня общего Т3 наблюдается после обширных хирургических вмешательств, при хронических и острых заболеваниях (например, неконтролируемый сахарный диабет, ВИЧ-инфекция, инфаркт миокарда, цирроз печени, синдром кахексии-анорексии, сепсис, нефротический синдром и др.). Таким образом, более показательным является определение свободной фракции Т3 [5].

DIO1 экспрессируется преимущественно в фолликулярных клетках ЩЖ, почек, печени, мышц на внутренней поверхности



цитоплазматической мембраны и обладает способностью превращать T4 как в T3, так и в реверсивный T3 (rT3), который не оказывает гормонального эффекта. В качестве предпочтительных субстратов дейодирования по внутреннему кольцу выступают в порядке убывания rT3, T2-сульфат, T4, по внешнему – T4-сульфат, T3-сульфат, T3, T4 [6], что подчеркивает важную функцию DIO1 – секвестирование йодсодержащих метаболитов из системного кровотока с последующей утилизацией и повторным использованием йодорганических соединений.

Экспрессия DIO2 локализована в эндоплазматическом ретикуле. Ферментативная активность DIO2 в отношении продукции T3 в 700 раз превышает DIO1 и является строго специфичной. Полиморфизм DIO2 рассматривается в качестве основной причины сохранения клинических симптомов гипотиреоза после назначения левотироксина и достижения эутиреоидных значений ТТГ в плазме крови [7].

DIO2 отвечает за дейодирование внутреннего кольца T4 с образованием гормонально неактивного rT3, что в определенных условиях возможно рассматривать как защитную реакцию клетки от избыточных эффектов T3 в условиях недостатка кислорода или субстратов окисления. rT3 конкурентно связывается с рецепторами T3 и блокирует действие последнего, а также уменьшает превращение T4 в T3. Концентрация rT3 в сыворотке крови может значительно повышаться при тяжелых соматических заболеваниях, нутриционной недостаточности, депрессивных расстройствах с выраженными клиническими симптомами, а также при приеме амиодарона [8]. Данную особенность в сочетании со снижением сывороточной концентрации T4 и T3 и повышением ТТГ на фоне субстратной, гемической, циркуляторной и других вариантах гипоксии возможно рассматривать ранним маркером адаптации метаболизма в условиях тяжелой патологии. В условиях голодания уровень T3 быстро снижается до 50% от исходного и остается низким в течение 3 нед после восстановления питания [6]. Патофизиологической основой данных гормональных характеристик ТС является динамический экспрессионный профиль DIO в условиях субстратного (например, кахексии) и других причин энергодифицита (например, сердечная недостаточность): снижение экспрессии DIO1 и/или DIO2, появление экспрессии DIO3. В клиническом аспекте особую актуальность имеет мониторингирование уровней rT3, T3/rT3 для определения прогноза больного ввиду значительного повышения смертности при описанных изменениях ТС [9]. По данным исследования аутопсийного материала, наименьшая печеночная экспрессия DIO, коррелировавшая с плазменной концентрацией T3 и rT3, наблюдалась в случае смерти от острой сердечно-сосудистой недостаточности, и наибольшая – в случае смерти от острого нарушения мозгового кровообращения. В качестве негативных регуляторов продукции ТТГ и T3 могут выступать медиаторы системной воспалительной реакции [10], нередко повышающиеся в условиях опухолевого роста. Несмотря на свою значимость, определение rT3 не входит в рутинную практику и используется для дифференциальной диагностики между гипотиреозом и синдромом эутиреоидной патологии. Всегда следует

анализировать rT3 в сочетании с ТТГ, свободным T3 и свободным T4 с учетом клинической картины [11].

Необходимо упомянуть, что, помимо образования rT3, DIO3 катализирует дальнейшее дейодирование трийодпроизводных до спектра дийодтиронинов (T2) и йодтираминов (T1AM), которые оказывают преимущественно негеномные эффекты, регулируя окислительное фосфорилирование в митохондриях. Так, при введении 3,5-T2 крысам с гипотиреозом наблюдалось увеличение скорости окисления в митохондриях скелетных мышц, митохондриальная транслокация транспортера FAT/CD36, что способствовало повышению выживаемости животных, подвергшихся воздействию холода. Помимо этого 3,5-T2, увеличивая почти в 2 раза скорость окисления и тем самым – активность метаболизма в покое в целом, эффективен при диете с высоким содержанием жиров, так как снижает накопление липидов в печени, уровень триглицеридов и холестерина в сыворотке крови. Важным эффектом 3,5-T2 является повышение чувствительности к инсулину посредством увеличения Akt/PKB фосфорилирования и накопления глюкозного транспортера GLUT4. Кроме того, посредством активации натрий-кальциевого канала 3,5-T2 облегчает физиологический ток ионов кальция из митохондрий, однако данный эффект носит краткосрочный характер [12]. Дальнейшее дейодирование 3,5-T2 приводит к образованию 3-йодтираминамина (3-T1AM), который вызывает угнетение обмена веществ, дыхательной деятельности, гипотермию, гипергликемию, кетонурию, уменьшение жировой массы, а также оказывает отрицательный хронотропный и инотропный эффект. В центральной нервной системе 3-T1AM действует как нейромодулятор, воздействуя на адренергические и/или гистаминергические нейроны. В экспериментальных исследованиях на мышах введение 3-T1AM способствовало обучению и запоминанию, модулировало сон и кормление, снижало болевой порог, а также приводило к значительному уменьшению зоны инфаркта миокарда. Кардиопротективный эффект являлся дозозависимым: эффективные концентрации варьировали от 125 нМ до 12,5 мМ, в то время как более низкие и более высокие дозы не приводили к подобным результатам. Кроме того, кардиопротективный эффект не коррелировал с отрицательным инотропным и хронотропным действием и наблюдался вне зависимости от частоты сердечных сокращений [13].

Уточнение спектра метаболитов T4 является важным аспектом оценки ТС, однако требует использования хромато-масс-спектрометрических методов в варианте высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектированием. Основная сложность в количественном определении тиреоидных гормонов и их метаболитов заключается в существовании многих из них в виде изомерных форм: T3 и rT3, два изомера T1, три изомера T2, изомерные тиронамины. Этот факт делает крайне затруднительным использование иммунохимических методов для определения их общей концентрации ввиду высокой вероятности протекания перекрестных реакций аналитов с антителами. В случае хромато-масс-спектрометрических методов наличие изомерных групп также приводит к пересечению MRM-переходов изомерных аналитов, однако перекрывание полностью нивелируется за счет хроматографического разделения этих изомеров [14]. Другой особенностью тиреоидных гормонов в крови является их разделение на свободную и общую фракции. При этом общие фракции присутствуют в основном в связанном с белками состоянии, а их количества составляют сотни нг/мл для T4 и единицы нг/мл для T3. При этом rT3 имеет концентрацию в среднем на порядок ниже, чем T3. Что касается свободных фракций, для T3 концентрация оценивается единицами пг/мл, а для T4 – в пределах 30 пг/мл. Содержание метаболитов при этом не превышает 1 нг/мл, а для некоторых, например для 3,3'-T2, – <80 пг/мл [15].

Немаловажную роль в анализе свободных фракций тиреоидных гормонов играет пробоподготовка. В то время как общие фракции легко выделяются при помощи жидкостно-жидкостной экстракции, для выделения свободной фракции из

общей обычно используется ультрафильтрация. Основной проблемой этого подхода является потенциальная возможность адсорбции аналитов на материале мембраны, которая приводит к занижению результата [16]. В связи с этим при подборе мембраны требуется тщательная валидация метода.

Несмотря на все сложности, связанные с использованием хромато-масс-спектрометрического оборудования, подготовкой проб и интерпретацией результатов, метод высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemным масс-спектрометрическим детектированием остается единственным вариантом определения Т4 и его метаболитов.

Патогенетическая связь ТС и онкогенеза Особенности экспрессии DIO при раке желудка и толстой кишки

Тиреоидные гормоны в физиологических условиях определяют конечную функционально направленную дифференцировку тканей, оказывая непосредственное влияние на количественный и качественный состав клеток, межклеточного матрикса, общие и местные иммунные реакции, подвижность клеток. Количественные и качественные особенности экспрессии различных типов рецепторов тиреоидных гормонов в итоге определяют результирующий эффект Т4 и его метаболитов. Другими словами, степень дифференцировки, тип клетки, фаза клеточного цикла имеют большое значение для реализации варианта метаболического ответа на изменение концентрации тиреоидных гормонов в системном кровотоке. Значение ТС при неоплазиях различного гистогенеза носит неоднозначный характер и, по-видимому, обусловлено доминирующим в опухоли сигнальным путем передачи тиреоидного сигнала, который определяется как профилем экспрессируемых DIO, так и рецепторов. По F. Flamant и соавт. (2017 г.) выделяют четыре типа рецепторов, различающихся по локализации и дальнейшему пути передачи сигнала [17]. Если первые три влияют на транскрипцию тех или иных генов, то четвертый тип, являясь интегрином $\alpha\text{v}\beta 3$ цитоплазматической мембраны, оказывает негеномные эффекты, непосредственно активируя PI3K/Akt и MAPK/ERK1/2 пути. Свойство стимулировать метастазирование и инвазивный рост опухолей связывают со способностью Т3 и Т4 активировать IV тип рецепторов, что способствует активации дормантных клеток опухолевой стромы и снижению контактного торможения [18].

Данные израильского проспективного популяционного исследования, включившего 375 635 человек без исходных неоплазий, показали связь риска хронической неинфекционной патологии и ЗНО с ТС лиц, включенных в исследование. Оценка последнего проводилась на основании анализа системных концентраций ТТГ и свободного Т4. В течение 10 лет 9 мес наблюдения ЗНО диагностированы у 23 808 человек. Тиреотоксикоз увеличивал риск неоплазии в 1,1 раза; однако при учете возраста пациентов на момент диагностики исследователи получили важнейшие, на наш взгляд, результаты. Так, у лиц младше 50 лет субклинический и манифестный гипертиреоз увеличивал риск ЗНО в 1,28 и 1,32 раза соответственно; у лиц старше 50 лет происходило снижение риска (отношение рисков 0,64). Прослежена неоднозначная связь ТС и риска новообразований различного гистогенеза. Применительно к израильской популяции прослежена связь повышенной концентрации свободного Т4 и тиреотоксикоза с уменьшением риска колоректального рака [19]. По данным других исследований, при колоректальном раке нередко выявляются отклонения ТС как в сторону субклинического гипотиреоза, особенно при позднем выявлении опухоли, так и в сторону гипертиреоза, если он не компенсирован медикаментозно, причем назначение левотироксина у пациентов с гипотиреозом, в том числе субклиническим, имеет протективный эффект, снижая риск развития аденокарциномы толстой кишки [20].

Исследования, направленные на изучение ТС как фактора риска и прогрессирования рака желудка, носят фрагментарный

характер, однако сходятся в основной закономерности: риск рака желудка повышен у мужчин, проживающих в регионах с субоптимальным или верхненормальным потреблением йода, и страдающих той или иной тиропатией [21, 22].

Среди публикаций по оценке экспрессии DIO в клетках злокачественных опухолей нами обнаружено только одно, посвященное оценке содержания мРНК трех DIO и натрия-йодного симпортера (NIS) у 876 больных с различными гистологическими типами рака желудка и анализу связи данных биомолекулярных маркеров с полом больных, дифференцировкой опухоли, стадией неопластического процесса, частотой перфораций, HER2-статусом, эффективностью хирургического и лекарственного лечения с использованием фторпиридинсодержащей полихимиотерапии (ПХТ). Авторы пришли к заключению о прогностической ценности определения NIS и различных типов DIO. Общей закономерностью явилось значимое увеличение смертности при высоких транскрипционных показателях NIS и DIO3, в том числе у пациентов с I и II стадиями рака желудка. Повышенная экспрессия NIS коррелировала с плохим прогнозом вне зависимости от HER2-статуса, а гиперэкспрессия DIO3 – при негативном HER2-статусе [23].

Йодсодержащие контрасты и химиотерапевтические препараты, используемые в лечении рака желудка и толстой кишки, как факторы риска дистиреоза

Актуальным аспектом оценки ТС в онкологии являются потенциальные ятрогенные нарушения функции ЩЖ, которые могут выступать в качестве триггера развития кардиоваскулярной токсичности ПХТ. Наиболее изученными ятрогенными дистиреозами в онкологии являются тиропатии, развивающиеся после применения йодсодержащих контрастных веществ и иммунотерапии. Согласно «Рекомендациям Европейской тиреоидологической ассоциации по лечению дисфункции щитовидной железы, обусловленной применением йодсодержащих контрастных веществ» (2021 г.) частота подобных явлений составляет от 1 до 15% [24]. Причем йодиндуцированный гипертиреоз развивается преимущественно в регионах с субоптимальным потреблением йода, а также у лиц с латентной или субклинической тиропатией, например, функциональной автономией или болезнью Грейвса, а гипотиреоз – при хроническом аутоиммунном тиреоидите на фоне нормальной обеспеченности йодом. Повторные йодконтрастные исследования (более 1 в год) увеличивают риски дистиреоза более чем в 3 раза. Эксперты не рекомендуют рутинную оценку ТС перед проведением исследований, а также мониторингирование впоследствии, однако указывают на тиреотоксикоз как противопоказание к использованию йодсодержащих контрастов. Особое внимание в рекомендациях уделено профилактике развития йодиндуцированного гипертиреоза с помощью метамизола и/или перхлората у групп высокого риска (возраст более 65 лет, наличие коморбидности: сердечно-сосудистая патология, сахарный диабет, почечная недостаточность, инсульт в анамнезе), при этом отмечена не-100% эффективность подобного метода. Тяжесть развивающегося гипертиреоза носит непредсказуемый характер вплоть до развития тиреотоксического криза, при этом даже «мягкие» лабораторные признаки могут быть ассоциированы с декомпенсацией сердечно-сосудистой патологии, фибрилляцией предсердий и тромбозом, особенно у пациентов старше 65 лет, что требует дифференцированной медикаментозной коррекции состояния (назначение β -адреноблокаторов, тиреостатиков) [24]. Учитывая, что проведение компьютерной томографии с внутривенным контрастным усилением является необходимым условием установления клинической стадии рака желудка или толстой кишки, которая служит основанием для выбора дальнейшей лечебной тактики [25–27], особую актуальность приобретает изучение целесообразности превентивного назначения тиреостатической терапии у пациентов высокого риска декомпенсации сердечно-сосудистой патологии, а также внедрение оценки ТС перед инициацией и в процессе лечения ЗНО.

Изменению ТС на фоне ПХТ при раке желудка и толстой кишки посвящено скудное количество исследований, по-видимому, ввиду неочевидной клинической значимости явления. Так, 5-фторурацил обладает способностью влиять на содержание свободных Т4 и Т3 за счет изменения концентрации связывающих белков [28]. Данная особенность может оказаться критической при исходно скомпрометированном метаболизме сократительных кардиомиоцитов, проводящей системы сердца или коронарных артерий. Применительно к цисплатину нами обнаружена серия работ С. Massart и соавт. (1992, 1993 г.), которые изучали тиреотоксический эффект данного препарата *in vitro* на монослой и культуре фолликулярных клеток с добавлением ТТГ в концентрации 200 мкЕд/мл. Ученые установили дозозависимое подавление синтеза циклического аденозинмонофосфата, тиреоглобулина и Т3, а также повышение Т4 в центрально расположенных тироцитах [29]. Публикаций, посвященных изменению ТС при применении таксанов, нами не обнаружено.

Заключение

Значению ТС пациента в инициации, прогрессии опухолей экстракореоидной локализации, значению в развитии инфекционных осложнений хирургического лечения и токсических осложнений лекарственной терапии, в том числе кардиоваскулярной токсичности, до сих пор не уделяется должного внимания [30]. Преодоление данной проблемы может существенно повлиять на профилактику и результаты лечения пациентов с ЗНО. Особое звучание приобретает лабораторное мониторирование тиреоидной функции ввиду неспецифичности жалоб, характерных для гипер- и гипотиреоза у пациентов старшей возрастной группы с множественной коморбидной патологией, особенно на фоне проводимого противоопухолевого лечения. Детальный анализ молекулярной основы формирования ТС позволяет говорить о недостаточной чувствительности используемых в настоящее время принципов (определение ТТГ и свободного Т4 в крови) и необходимости дифференцированного расширения спектра используемых показателей. Дифференцированное включение в рутинную практику дополнительных методов обследования позволяет учесть максимальное количество факторов риска и достичь персонифицированного подхода к управлению токсичностью химиопрепаратов.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. И.В. Станоевич – разработка концепции статьи, поиск литературных источников, анализ данных литературы, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи; В.А. Иоутси – поиск литературных источников, анализ данных литературы, написание и редактирование текста статьи; Н.Л. Лысоволенко – поиск литературных источников, анализ данных литературы, написание и редактирование текста статьи; И.Э. Алексеев – поиск литературных источников, анализ данных литературы, написание и редактирование текста статьи; А.Д. Кондрашкина – поиск литературных источников, анализ данных литературы, редактирование текста статьи, представление графических данных; М.Б. Полянский – поиск литературных источников, анализ данных литературы, проверка текста статьи; Е.В. Письменная – анализ данных литературы, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. I.V. Stanoevich – conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published; V.A. Ioutsy – acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work; N.L. Lysovolenko – acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work; I.E. Alekseev – acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work; A.D. Kondrashkina – acquisition, analysis, interpretation of data for the work, revising the work, data visualization; M.B. Polyansky – acquisition, analysis, interpretation of data for the work, revising the work; E.V. Pis'mennaia – interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Fitzgerald SP, Bean NG, Falhammar H, Tuke J. Clinical Parameters Are More Likely to Be Associated with Thyroid Hormone Levels than with Thyrotropin Levels: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid*. 2020;30(12):1695-709. DOI:10.1089/thy.2019.0535
- Vieira IH, Rodrigues D, Paiva I. The Mysterious Universe of the TSH Receptor. *Front Endocrinol*. 2022;13:944715. DOI:10.3389/fendo.2022.944715
- Шпаков А.О. Эндогенные и синтетические регуляторы периферических звеньев гипоталамо-гипофизарно-гонадной и -тиреоидной осей. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2020;106(6):696-719 [Shpakov A.O. Endogenous and synthetic regulators of peripheral links of the hypothalamic-pituitary-gonadal and thyroid axes. *I.M. Sechenov Russian Journal of Physiology*. 2020;106(6):696-719 (in Russian)]. DOI:10.31857/S0869813920060126
- De Luca R, Davis PJ, Lin HY, et al. Thyroid Hormones Interaction With Immune Response, Inflammation and Non-thyroidal Illness Syndrome. *Front Cell Develop Biol*. 2021;8:614030. DOI:10.3389/fcell.2020.614030
- Трошина Е.А., Сеньюшкина Е.С. Прямые и опосредованные эффекты трийодтиронина. *Архивъ внутренней медицины*. 2020;10(4):262-71 [Troshina EA, Senyushkina ES. Metabolic Systemic Effects Triiodothyronine. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2020;10(4):262-71 (in Russian)]. DOI:10.20514/2226-6704-2020-10-4-262-271
- Maia AL, Goemann IM, Meyer EL, Wajner SM. Deiodinases: the balance of thyroid hormone: type 1 iodothyronine deiodinase in human physiology and disease. *J Endocrinol*. 2011;209(3):283-97. DOI:10.1530/JOE-10-0481
- Артыкбаева Г.М. Роль дейодиназ 1-го и 2-го типа в метаболизме тиреоидных гормонов (обзор литературы). *Проблемы эндокринологии*. 2016;62(2):46-51 [Artykbaeva GM. Role of type 1 and 2 deiodinases in thyroid metabolism (review). *Problemy Endokrinologii*. 2016;62(2):46-51 (in Russian)]. DOI:10.14341/probl201662246-52
- Gomes-Lima C, Burman KD. Reverse T3 or perverse T3? Still puzzling after 40 years. *Cleveland Clin J Med*. 2018;85(6):450-5. DOI:10.3949/ccjm.85a.17079
- Peeters RP, Wouters PJ, Kaptein E, et al. Reduced activation and increased inactivation of thyroid hormone in tissues of critically ill patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(7):3202-11. DOI:10.1210/jc.2002-022013
- Chopra IJ, Sakane S, Teco GN. A study of the serum concentration of tumor necrosis factor-alpha in thyroidal and nonthyroidal illnesses. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;72(5):1113-6. DOI:10.1210/jcem-72-5-1113
- Halsall DJ, Oddy S. Clinical and laboratory aspects of 3,3',5'-triiodothyronine (reverse T3). *Ann Clin Biochem*. 2021;58(1):29-37. DOI:10.1177/0004563220969150
- Lombardi A, De Matteis R, Moreno M, et al. Responses of skeletal muscle lipid metabolism in rat gastrocnemius to hypothyroidism and iodothyronine administration: a putative role for FAT/CD36. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2012;303(10):E1222-33. DOI:10.1152/ajpendo.00037.2012
- Frascarelli S, Ghelardoni S, Chiellini G, et al. Cardioprotective effect of 3-iodothyronamine in perfused rat heart subjected to ischemia and reperfusion. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2011;25(4):307-13. DOI:10.1007/s10557-011-6320-x
- Hansen M, Luong X, Sedlak DL, et al. Quantification of 11 thyroid hormones and associated metabolites in blood using isotope-dilution liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Analytic Bioanalytic Chem*. 2016;408(20):5429-42. DOI:10.1007/s00216-016-9614-9
- Richards KH, Monk R, Renko K, et al. A combined LC-MS/MS and LC-MS3 multi-method for the quantification of iodothyronines in human blood serum. *Analytic Bioanalytic Chem*. 2019;411(21):5605-16. DOI:10.1007/s00216-019-01941-9

16. Holm SS, Andreassen L, Hansen SH, et al. Influence of adsorption and deproteinization on potential free thyroxine reference methods. *Clin Chem.* 2002;48(1):108-14.
17. Flamant F, Cheng SY, Hollenberg AN, et al. Thyroid Hormone Signaling Pathways: Time for a More Precise Nomenclature. *Endocrinology.* 2017;158(7):2052-7. DOI:10.1210/en.2017-00250
18. Schmohl KA, Müller AM, Nelson PJ, Spitzweg C. Thyroid Hormone Effects on Mesenchymal Stem Cell Biology in the Tumour Microenvironment. *Experim Clin Endocrinol Diabetes.* 2020;128(6-07):462-8. DOI:10.1055/a-1022-9874
19. Krashin E, Silverman B, Steinberg DM, et al. Opposing effects of thyroid hormones on cancer risk: a population-based study. *European J Endocrinol.* 2021;184(3):477-86. DOI:10.1530/EJE-20-1123
20. Boursi B, Haynes K, Mamtani R, Yang YX. Thyroid dysfunction, thyroid hormone replacement and colorectal cancer risk. *J Nat Cancer Inst.* 2015;107(6):djv084. DOI:10.1093/jnci/djv084
21. Abnet CC, Fan JH, Kamangar F, et al. Self-reported goiter is associated with a significantly increased risk of gastric noncardia adenocarcinoma in a large population-based Chinese cohort. *Int J Cancer.* 2006;119(6):1508-10. DOI:10.1002/ijc.21993
22. Kandemir EG, Yonem A, Narin Y. Gastric carcinoma and thyroid status. *J Int Med Res.* 2005;33(2):222-7. DOI:10.1177/147323000503300210
23. Mishra A, Shrivastava A. Prognostic Significance of Sodium Iodide Symporter and Deiodinase Enzymes mRNA Expression in Gastric Cancer. *Int J Appl Basic Med Res.* 2020;10(1):43-8. DOI:10.4103/ijabmr.IJABMR_287_19
24. Bednarczuk T, Brix TH, Schima W, et al. 2021 European Thyroid Association Guidelines for the Management of Iodine-Based Contrast Media-Induced Thyroid Dysfunction. *Eur Thyroid J.* 2021;10(4):269-84. DOI:10.1159/000517175
25. Рак желудка. Клинические рекомендации МЗ РФ. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/574_1. Ссылка активна на 05.10.2023 [Рак zheludka. Klinicheskie rekomendatsii MZ RF. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/574_1. Accessed: 05.10.2023 (in Russian)].
26. Злокачественное новообразование ободочной кишки. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/396_3. Ссылка активна на 05.10.2023 [Zlokachestvennoe novoobrazovanie obodochnoi kishki. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/396_3. Accessed: 05.10.2023 (in Russian)].
27. Рак прямой кишки. Клинические рекомендации МЗ РФ. Режим доступа: <https://old.oncology-association.ru/clinical>. Ссылка активна на 05.10.2023 [Rak priamoi kishki. Klinicheskie rekomendatsii MZ RF. Available at: <https://old.oncology-association.ru/clinical-guidelines>. Accessed: 05.10.2023 (in Russian)].
28. Beex L, Ross A, Smals A, Kloppenborg P. 5-fluorouracil-induced increase of total serum thyroxine and triiodothyronine. *Cancer Treat Rep.* 1977;61(7):1291-5.
29. Massart C, Le Tellier C, Lucas C, et al. Effects of cisplatin on human thyrocytes in monolayer or follicle culture. *J Mol Endocrinol.* 1992;8(3):243-8. DOI:10.1677/jme.0.0080243
30. Deligiorgi MV, Trafalis DT. The Clinical Relevance of Hypothyroidism in Patients with Solid Non-Thyroid Cancer: A Tantalizing Conundrum. *J Clin Med.* 2022;11(12):3417. DOI:10.3390/jcm11123417

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.11.2023

Статья принята к печати / The article accepted for publication: 07.12.2024

Перитонеальный лимфоматоз как единственное проявление диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы. Клинический случай

Н.А. Огнерубов^{✉1}, Т.С. Антипова², И.В. Поддубная¹

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

²Федеральная сеть центров ядерной медицины «ПЭТ-Технолоджи», Москва, Россия

Аннотация

Неходжкинская лимфома может возникать в любом месте человеческого тела. Диффузное обширное поражение брюшины необычно и встречается редко. При этом диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома является преобладающим гистологическим вариантом экстранодальной лимфомы при перитонеальном лимфоматозе.

Представлен клинический случай изолированного перитонеального лимфоматоза. Пациентка Н. 23 лет поступила с жалобами на снижение аппетита, вздутие, боли и увеличение живота в объеме на протяжении 4 мес. В последнее время отмечала повышение температуры тела до 38,4°C, потливость по ночам, снижение массы тела. При объективном обследовании: живот увеличен в объеме, при пальпации напряжен, болезненный в эпигастрии, при перкуссии во всех отделах определяется притупление. Периферические лимфатические узлы – без признаков специфических изменений. Отмечается тахикардия, артериальное давление – в пределах нормы. Пятью неделями ранее выполнена лапароскопия, при которой выявлено инфильтративное массивное поражение париетальной и висцеральной брюшины брюшной полости и малого таза, большого сальника с наличием мезентериальных лимфоузлов. Произведена биопсия брюшины и большого сальника. Цитологическое заключение асцитической жидкости – картина неходжкинской лимфомы. При гистологическом исследовании выявлена диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома с экспрессией CD20+. Результаты позитронно-эмиссионной и рентгеновской компьютерной томографии с 18-фтордезоксиглюкозой (ФДГ) показали диффузное утолщение париетальной и висцеральной брюшины, брыжейки и сальника с субтотальным заполнением опухолевой массой брюшной полости и малого таза с повышенной фиксацией радиофармпрепарата. В паренхиме печени и селезенки ФДГ-активных очагов поражения не обнаружено. Поставлен диагноз «диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома стадии IVB; перитонеальный лимфоматоз, IPI 3». Назначена полихимиотерапия по схеме R-CHOP. От предложенного лечения пациентка отказалась в связи со сменой места жительства.

Изолированный перитонеальный лимфоматоз является редким проявлением экстранодального поражения неходжкинской лимфомой. Специфические клинические симптомы отсутствуют. Позитронно-эмиссионная и рентгеновская компьютерная томография с 18-ФДГ является альтернативным методом диагностики перитонеального лимфоматоза.

Ключевые слова: перитонеальный лимфоматоз, неходжкинская лимфома, диагностика, позитронно-эмиссионная и рентгеновская компьютерная томография, описание случая

Для цитирования: Огнерубов Н.А., Антипова Т.С., Поддубная И.В. Перитонеальный лимфоматоз как единственное проявление диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы. Клинический случай. Современная Онкология. 2024;26(4):484–488. DOI: 10.26442/18151434.2024.4.203082 © ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

По данным Global Cancer Observatory, в 2022 г. в мире выявлено 553 389 новых случаев неходжкинских лимфом (НХЛ) и 250 679 смертей, они занимают 10 и 11 место соответственно. В Российской Федерации заболеваемость составила 12 070, а смертность – 6338 событий [1]. Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома является наиболее распространенным вариантом лимфопролиферативных заболеваний, составляя 30–40% всех НХЛ. Она проявляется нодальными (узловыми) или экстранодальными поражениями [2].

Экстранодальные лимфомы встречаются у 30–40% пациентов с лимфомой. Причем наиболее часто поражается желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) в диапазоне 10–30%, вовлечение в процесс селезенки отмечается у 20–40% больных и значительно реже, до 4%, – надпочечников [3]. Однако поражение брюшины при этом происходит крайне редко [4–8].

Перитонеальный лимфоматоз – заболевание, которому в настоящее время уделяется значительно меньше внимания, чем другим нозологиям при поражении брюшины, что сопровождается диагностическими ошибками и неблагоприятным прогнозом [4].

В большинстве случаев причиной поражения брюшины являются высокозлокачественные лимфомы, такие как диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) и лимфома Беркитта, тем не менее в литературе описаны эпизоды развития и при индолентной фолликулярной лимфоме [9]. Экстранодальная лимфома является заболеванием с плохим прогнозом [3]. Неблагоприятный прогноз первичного париетального лимфоматоза обусловлен его агрессивным клиническим течением, а также трудностью диагностики, связанной с отсутствием лимфаденопатии, гепатоспленомегалии, поражений ЖКТ и солидных органов [6].

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Огнерубов Николай Алексеевич** – д-р мед. наук, д-р юрид. наук, проф., проф. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО, засл. работник высшей школы РФ, засл. врач РФ. E-mail: ognerubov_n.a@mail.ru

Антипова Татьяна Сергеевна – врач-радиолог Федеральной сети центров ядерной медицины «ПЭТ-Технолоджи»

Поддубная Ирина Владимировна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого, проректор по лечебной работе и международному сотрудничеству ФГБОУ ДПО РМАНПО, засл. деят. образования РФ, председатель Российского общества онкогематологов

✉ **Nikolai A. Ognerubov** – D. Sci. (Med.), D. Sci. (Jur.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: ognerubov_n.a@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4045-1247

Tatiana S. Antipova – radiologist, Federal Network of Nuclear Medicine Centers "PET-Technology". ORCID: 0000-0003-4165-8397

Irina V. Poddubnaya – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0002-0995-1801

Peritoneal lymphomatosis as the only manifestation of diffuse B-cell large cell lymphoma: A clinical case

Nikolai A. Ognerubov^{✉1}, Tatiana S. Antipova², Irina V. Poddubnaya¹

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

²Federal Network of Nuclear Medicine Centers "PET-Technology", Moscow, Russia

Abstract

Non-Hodgkin's lymphoma can occur anywhere in the human body. A diffuse extensive peritoneal lesion is uncommon and rare. Diffuse large B-cell lymphoma is the most common histological type of extranodal lymphoma in peritoneal lymphomatosis.

A case of isolated peritoneal lymphomatosis is presented. A 23-year-old female patient N. presented with decreased appetite, bloating, pain, and abdominal enlargement. The symptoms persisted for 4 months. Recently, she reported a fever (38.4°C), sweating at night, and decreased body weight. On physical examination, the abdomen was enlarged, tense on palpation, tender in the epigastrium, and dull to percussion in all parts. No signs of specific changes in peripheral lymph nodes were observed. Tachycardia was noted, and blood pressure was within normal range. Five weeks ago, a laparoscopy was performed, which revealed an extensive infiltrative lesion of the parietal and visceral peritoneum of the abdomen and pelvis and the greater omentum with the presence of mesenteric lymph nodes. A biopsy of the peritoneum and greater omentum was performed. Cytological examination of ascitic fluid showed a pattern of non-Hodgkin's lymphoma. Histological examination revealed diffuse large B-cell lymphoma with CD20+ expression. Positron-emission and X-ray computed tomography with 18-fluorodeoxyglucose (FDG) showed diffuse thickening of the parietal and visceral peritoneum, mesentery and omentum with subtotal filling of the abdominal and pelvic cavities with masses with increased radiopharmaceutical uptake. No FDG-active lesions were detected in the liver and spleen parenchyma. Diagnosis: diffuse large B-cell lymphoma, stage IVB; peritoneal lymphomatosis, IPI 3. Polychemotherapy was recommended according to the R-CHOP regimen. The patient refused the proposed treatment due to the change of domicile.

Isolated peritoneal lymphomatosis is a rare manifestation of extranodal non-Hodgkin's lymphoma. There are no specific clinical symptoms. Positron emission and X-ray computed tomography with 18-FDG are an alternative method for diagnosing peritoneal lymphomatosis.

Keywords: peritoneal lymphomatosis, non-Hodgkin lymphoma, diagnosis, positron emission and X-ray computed tomography, case report

For citation: Ognerubov NA, Antipova TS, Poddubnaya IV. Peritoneal lymphomatosis as the only manifestation of diffuse B-cell large cell lymphoma: A clinical case. Journal of Modern Oncology. 2024;26(4):484–488. DOI: 10.26442/18151434.2024.4.203082

Первое описание перитонеального лимфоматоза сделано в 1986 г. у 3 пациентов при аутопсии. В настоящее время сообщения, посвященные этой проблеме, носят единичный характер [7, 10–12].

Морфологическое подтверждение диагноза является одним из основных критериев, составляющих ядро для выработки рациональной тактики лечения. Цитологические данные являются малоинформативным методом в диагностической цепочке. Наиболее точный метод – лапароскопическая эксцизионная биопсия брюшины и сальника либо биопсия толстой иглой под ультразвуковой навигацией [12–14].

Ранняя диагностика – это самый важный шаг в лечении перитонеального лимфоматоза.

Среди методов медицинской визуализации важную роль играют два – это компьютерная томография (КТ) и позитронно-эмиссионная и рентгеновская КТ (ПЭТ/КТ) с 18-фтордезоксиглюкозой (ФДГ). Для перитонеального лимфоматоза характерно диффузное поражение брюшинного покрова, сальника и брыжейки с вовлечением или без лимфатических узлов и селезенки [10, 15–17].

А. О'Нейл и соавт. (2014 г.) провели ретроспективный анализ 122 случаев, посвященный роли КТ в дифференциальной диагностике поражений брюшины различной этиологии. Они показали, что перитонеальный лимфоматоз чаще сопровождается поражением сальника и брыжейки с сопутствующей спленомегалией и лимфаденопатией [16].

ПЭТ/КТ с 18-ФДГ является ценным методом визуализации при определении стадии заболевания, оценки метаболического ответа на лечение, для раннего выявления рецидива и выбора места для биопсии [10, 17].

Несмотря на достигнутые успехи при применении указанных способов медицинской визуализации, специфических радиологических признаков, подтверждающих диагноз перитонеального лимфоматоза, нет. В связи с этим гистологическое и иммуногистологическое исследование остается «золотым стандартом» [6].

Мы наблюдали редкий случай изолированного перитонеального лимфоматоза у пациентки с ДВККЛ.

Клинический случай

Пациентка Н. 23 лет поступила с жалобами на снижение аппетита, вздутие, боли и увеличение живота в объеме на протяжении 4 мес. В последнее время отмечала повышение

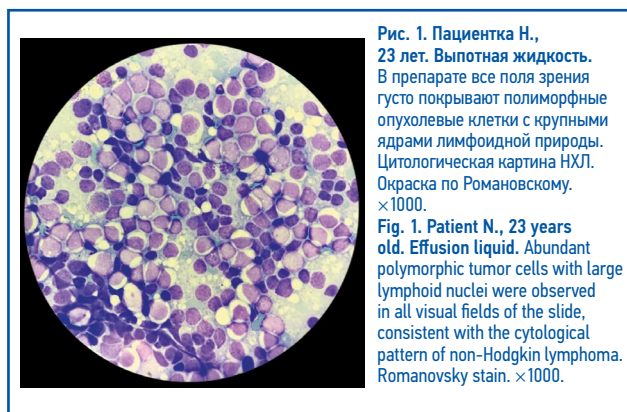


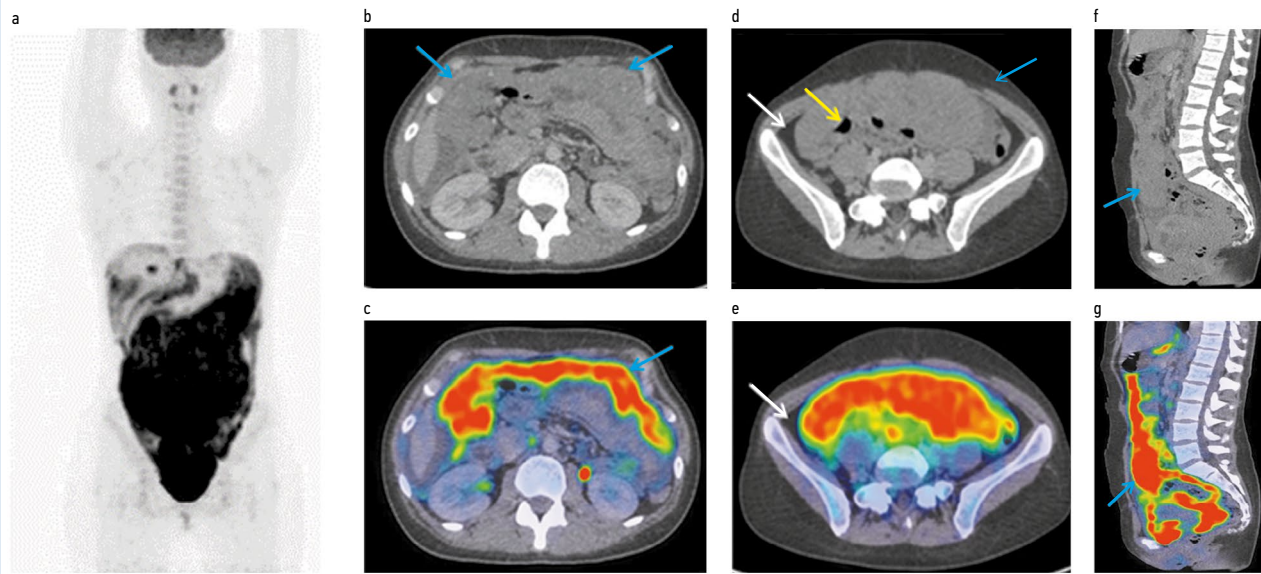
Рис. 1. Пациентка Н., 23 лет. Выпотная жидкость. В препарате все поля зрения густо покрывают полиморфные опухолевые клетки с крупными ядрами лимфоидной природы. Цитологическая картина НХЛ. Окраска по Романовскому. $\times 1000$.

Fig. 1. Patient N., 23 years old. Effusion liquid. Abundant polymorphic tumor cells with large lymphoid nuclei were observed in all visual fields of the slide, consistent with the cytological pattern of non-Hodgkin lymphoma. Romanovsky stain. $\times 1000$.

температуры тела до 38,4°C, потливость по ночам, снижение массы тела – за 3 нед потеряла в массе тела 6 кг. ECOG 1. При объективном обследовании наблюдалась бледность кожных покровов, кожа на ощупь влажная. Пульс – 122 уд/мин, ритмичный, удовлетворительного качества. Живот увеличен в объеме, при пальпации напряжен, болезненный в эпигастрии. При перкуссии во всех отделах определяется притупление. Доступные группы периферических лимфатических узлов не изменены. Отмечается тахикардия, артериальное давление – 115/70 мм рт. ст.

Пятью неделями ранее пациентке выполнена лапароскопия, при которой выявлены асцит и массивное поражение парietальной брюшины во всех отделах брюшной полости и малом тазу, а также висцеральной по поверхности тонкого и толстого кишечника. Большой сальник диффузно инфильтрирован в виде пласта, без образования узлов. Корень брыжейки поперечно-ободочной кишки и тонкой кишки инфильтрирован. Висцеральная брюшина петель тонкой кишки на всем протяжении неравномерно уплотнена. В боковых каналах, кишечных синусах и малом тазу определяется гомогенная опухолевая масса. Очаговой патологии в печени и селезенке не выявлено. Визуализируются увеличенные мезентериальные лимфатические узлы. Произведена биопсия большого сальника и брюшины.

Рис. 2. Пациентка Н., 23 г. На серии МРП ПЭТ (а) и совмещенных ПЭТ/КТ аксиальных проекциях (b–e), сагиттальных проекциях (f, g) отмечается диффузное уплотнение брюшины, сальниковой и межорганный абдоминальной клетчатки с активным субтотальным заполнением брюшной полости и малого таза опухолевой массой с повышенной фиксацией РФП, SUVmax 14,5 (голубые стрелки). Патологическая ткань непрерывно распространяется по ходу брюшины и капсуле печени и селезенки. Петли кишечника в толще опухолевой массы дифференцируются фрагментарно (желтая стрелка). В паренхиме печени и селезенке ФДГ-активных очагов поражения не обнаружено. На КТ аксиальной проекции (b, d) перигепатически, перилиенально по правому и левому фланку определяется скопление жидкости (белые стрелки).
Fig. 2. Patient N., 23 years old. On the MIP PET series (a) and combined PET/CT axial views (b–e), sagittal views (f, g), diffuse compaction of the peritoneum, omentum, and interorgan abdominal tissue with subtotal filling of the abdominal and pelvic cavity with a tumor mass with increased radiopharmaceutical uptake, SUVmax 14.5 (blue arrows). Abnormal tissue continuously spreads along the peritoneum and capsule of the liver and spleen. The intestinal loops differentiate fragmentarily within the tumor mass (yellow arrow). No FDG-active lesions were detected in the liver and spleen parenchyma. CT scan of the axial view (b, d) showed the accumulation of fluid (white arrows) around the liver and spleen along the right and left flanks.



При цитологическом исследовании наблюдалась картина специфического выпота с обилием полиморфных клеток НХЛ (рис. 1). Гистологическое и иммуногистохимическое исследования выявили ДВККЛ с экспрессией CD20+, Ki-67 62%.

С целью исключения поражения органов ЖКТ проведено эндоскопическое исследование – фиброгастроскопия и сигмоскопия. Патологических изменений со стороны желудка и левой половины толстой кишки не выявлено.

Для уточнения распространенности опухолевого процесса и выработки тактики лечения больной выполнена ПЭТ/КТ с 18-ФДГ. Согласно полученным данным на ПЭТ-изображениях проекции максимальной интенсивности и объединенных ПЭТ/КТ-проекциях определяется диффузное уплотнение брюшины, сальника без образования узлов, межорганный клетчатки и брыжейки с повышенной метаболической активностью 18-ФДГ. Брюшная полость и малый таз субтотально заполнены опухолевой массой с гиперметаболизмом 18-ФДГ, стандартизированный коэффициент максимального накопления (SUVmax) равен 14,5. Активность непрерывно распространяется по ходу брюшины с переходом на капсулу печени и селезенки. В паренхиме указанных органов очагов поражения не выявлено. Объединенные ПЭТ/КТ-изображения также не показывают поглощение радиофармпрепарата (РФП) в тонком и толстом кишечнике (рис. 2).

Мезентериальные лимфатические узлы не дифференцируются за счет сливного включения в опухолевые массы. Повышенной фиксации РФП в костном мозге не выявлено. Метаболической активности в периферических и медиастинальных лимфоузлах нет. Имеется умеренный асцит.

Результаты общего анализа крови – в пределах референсных значений. Имеет место повышение концентрации лактатдегидрогеназы в 2,2 раза, а уровня аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы – в 1,7 и 1,8 раза соответственно. Остальные биохимические показатели соответствуют референсным значениям.

Полученные результаты свидетельствуют об изолированном лимфоматозном поражении брюшины без вовлечения органов при экстранодальной ДВККЛ.

Поставлен диагноз «ДВККЛ, стадия IVB; перитонеальный лимфоматоз, IPI 3». Назначена полихимиотерапия по схеме

R-CHOP. От предложенного лечения пациентка отказалась в связи со сменой места жительства.

Такой вариант заболевания встречается весьма редко и, как правило, имеет плохой прогноз. Этот необычный случай демонстрирует выгоду применения ПЭТ/КТ с 18-ФДГ для диагностики поражения брюшинного покрова, сальника и брыжейки при перитонеальном лимфоматозе.

На основании полученных результатов нами предложены качественные критерии оценки ПЭТ/КТ с 18-ФДГ для диагностики перитонеального лимфоматоза. Они включают диффузную инфильтрацию брюшины, большого сальника и наличие в брюшной полости гомогенной опухолевой ткани. Указанные критерии позволят поставить диагноз на ранних стадиях.

Обсуждение

Перитонеальный лимфоматоз определяется как внутрибрюшное распространение лимфомы. При первоначальной диагностике он встречается очень редко, составляя 0,75% от всех случаев лимфомы [18].

По данным А. Fujimi и соавт. (2024 г.), в англоязычной литературе описано всего 46 случаев перитонеального лимфоматоза. Выявлены гендерные различия с преобладанием лиц мужского пола. Основные гистологические варианты включали ДВККЛ в 20 (43,5%) наблюдений, а в 11 (23,9%) – лимфому Беркитта. Поражение внутрибрюшных лимфоузлов встречалось у каждого 3-го пациента – 30,4%, а пищеварительного тракта – в 12,1% случаев [6].

Пути распространения по брюшине до конца не ясны. Весьма интересна точка зрения некоторых исследователей относительно роли брюшины при перитонеальном лимфоматозе, которые при этом отрицают ее специфическое поражение [11]. Считают, что распространение опухолевых клеток происходит посредством лимфатических путей через висцеральные брюшинные поверхности желудочно-ободочной связки и мезоколон [17, 19, 20].

Поверхность брюшины может быть вторично поражена тремя видами клеток: эпителиальными с развитием карциноматоза, мезенхимальными – саркоматоза и лимфоидными – лимфоматоза [20]. В связи с этим необходимо проводить дифференциальную диагностику как можно раньше, чтобы

установить истинный характер процесса с последующей адекватной терапией.

Клиническая картина при перитонеальном лимфоматозе неспецифична. Среди наиболее частых жалоб – боль в животе, лихорадка, потеря массы тела, ночная потливость [7, 10, 11, 21].

В нашем наблюдении у пациентки основной жалобой являлась перемежающаяся боль в животе и увеличение его в объеме с последующей лихорадкой, ночной потливостью и потерей массы тела.

В настоящее время роль ПЭТ/КТ с 18-ФДГ на этапах лечебно-диагностического маршрута при НХЛ и лимфоме Ходжкина неоспорима [6, 11, 17].

Прежде всего, это касается установления распространенности опухолевого процесса и оценки эффекта проводимой терапии. Гибридные технологии всегда полезны при выборе метаболически активных участков для биопсии под навигацией, что увеличивает вероятность диагностического результата [22].

При перитонеальном лимфоматозе ПЭТ/КТ с 18-ФДГ имеет большую чувствительность и точность в определении экстранодальных участков по сравнению с КТ. Кроме того, результаты ПЭТ/КТ с 18-ФДГ меняют выбор тактики лечения у 25% пациентов, что позволяет реализовать персонализированный подход [23].

ПЭТ/КТ с 18-ФДГ продемонстрировала 100% чувствительность и 97% специфичность при диагностике перитонеального поражения относительно 88% чувствительности и 97% специфичности при КТ [24].

При перитонеальном лимфоматозе различают два типа метаболизма глюкозы: узелковый и диффузный. Причем высокоагрессивные и агрессивные лимфомы и лимфома Ходжкина проявляют высокий метаболизм к ФДГ, в то время как индолентные лимфомы имеют низкое или даже нулевое поглощение ФДГ [22].

В настоящее время при диагностике перитонеального лимфоматоза проводится, как правило, качественная оценка результатов ПЭТ/КТ [6, 10, 17].

В то же время количественный анализ показателя SUVmax не нашел должного отражения. Вероятно, это обусловлено небольшим количеством наблюдений в доступной литературе. Тем не менее его величина из имеющихся колеблется от 8,8 до 14,5, медиана – 11 [6, 14].

Согласно результатам ПЭТ/КТ с 18-ФДГ у пациентки Н. имела высокая avidность к 18-ФДГ, которую следует трактовать как диффузный метаболический тип с патологическим распространением по париетальному и висцеральному листкам брюшины, брыжейки и сальника.

Дифференциальная диагностика перитонеального лимфоматоза и других поражений брюшинного покрова, имеющих схожую клиническую картину, представляет определенную трудность, особенно в методах медицинской визуализации, поскольку они порой имеют схожую клиническую картину и большие различия с точки зрения лечения и прогноза.

Е. Cabral и соавт. (2013 г.) опубликовали данные, оценивающие роль КТ и ПЭТ/КТ в дифференциальной диагностике перитонеального лимфоматоза, канцероматоза и саркоматоза. Согласно приведенным данным для перитонеального лимфоматоза характерны наличие объемных масс, диффузная лимфаденопатия и незначительный асцит. Кроме того, диффузное объемное поражение сальника без узловых образований, выявленное при КТ, свидетельствует также в пользу перитонеального лимфоматоза [17].

С нашей точки зрения, критерии, разработанные авторами, позволяют избежать ошибок при проведении дифференциальной диагностики различных вариантов поражения брюшины.

Аналогичного мнения придерживаются и другие исследователи. Так, Е. Уоо и соавт. (2007 г.) считают, что однородная инфильтрация сальника без узлов и при наличии лимфаденопатии является признаком перитонеального лимфоматоза [25].

В представленном нами случае у пациентки имелись незначительный асцит, диффузное поражение париетального и висцерального листков брюшины, сальника и брыжейки

с поражением мезентериальных лимфоузлов, а также массивное заполнение брюшной полости и малого таза опухолевой массой с повышенной фиксацией РФП, SUVmax составлял 14,5.

Е. Surakova и соавт. (2014 г.) считают, что биопсия брюшины может помочь установить окончательный диагноз перитонеального лимфоматоза [4]. Однако в классификации Всемирной организации здравоохранения опухолей гемопатической и лимфоидной тканей (2022 г.) подчеркивается, что пункционная биопсия не считается оптимальной для первичной диагностики. Биопсия допустима лишь при тяжелом состоянии пациента и малодоступной локализации очага поражения для ее забора [26].

Для гистологического и иммуногистохимического исследования необходимо выполнять эксцизионную биопсию во время диагностической лапароскопии или иных оперативных вмешательств [26].

Е. Уоо и соавт. (2007 г.) считают, что большой сальник при лимфомах обычно не поражается, поскольку он состоит из фиброзно-жировой ткани, лишенной лимфоидной [25].

Другие исследователи придерживаются противоположной точки зрения. Так, при вскрытии 322 умерших с НХЛ обнаружили поражение большого сальника у 64 (20%) из них [20].

В нашем клиническом случае во время лапароскопии большой сальник оказался диффузно утолщен, пластом покрывал подлежащие петли тонкой кишки без образования в нем узлов. Из него выполнена эксцизионная биопсия. При гистологическом исследовании выявлена ДВККЛ. На основании изложенного мы считаем, что большой сальник может поражаться при НХЛ.

Признаки, которые составляют диагностическую основу для перитонеального лимфоматоза при НХЛ, включают наряду с изложенными также поражение брыжейки, которое может иметь звездчатый вид на КТ органов брюшной полости из-за ее инфильтрации [27].

Кроме того, у большинства пациентов с перитонеальным лимфоматозом наблюдается легкий или умеренный асцит [20]. Ключевую роль в диагностике играют увеличенные мезентериальные или забрюшинные лимфоузлы. Однако описаны и атипичные случаи без их увеличения [6, 21, 28].

В представленном случае у пациентки имелся незначительный асцит, при цитологическом исследовании которого заподозрена НХЛ. Увеличенные мезентериальные лимфоузлы находились в толще опухолевой массы.

Заключение

Перитонеальный лимфоматоз является редким проявлением агрессивных гистологических подтипов НХЛ, в частности ДВККЛ. Применение ПЭТ/КТ с 18-ФДГ является основной опцией среди методов медицинской визуализации по ранней диагностике перитонеального лимфоматоза, что способствует началу своевременного лечения. К признакам поражения брюшины при перитонеальном лимфоматозе по данным ПЭТ/КТ с 18-ФДГ следует отнести: диффузную инфильтрацию брюшинного покрова, сальника без образования узлов, брыжейки; наличие опухолевых масс; наличие пораженных мезентериальных или забрюшинных лимфоузлов.

Специфических клинических проявлений нет, чаще имеют место длительная неопределенная боль в животе и увеличение его в объеме, лихорадка, ночная потливость и потеря массы тела.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациентка подписала форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today (version 1.1). Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2024. Available at: <https://gco.iarc.who.int/today>. Accessed: 20.09.2024.
2. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. М. 2018 [Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu zlokachestvennykh limfoproliferativnykh zabolevaniy. Pod red. IV Poddubnoi, VG Savchenko. Moscow. 2018 (in Russian)].
3. Lee WK, Lau EW, Duddalwar VA, et al. Abdominal manifestations of extranodal lymphoma: spectrum of imaging findings. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;191:198–206. DOI:10.2214/AJR.07.3146
4. Curakova E, Genadieva-Dimitrova M, Misevski J, et al. NonHodgkin's Lymphoma with Peritoneal Localization. *Case Rep Gastrointest Med*. 2014;2014:723473. DOI:10.1155/2014/723473
5. Runyon BA, Hoefs JC. Peritoneal lymphomatosis with ascites. A characterization. *Arch Intern Med*. 1986;146(5):887–8.
6. Fujimi A, Nagamachi Y, Yamauchi N, et al. High-grade B-cell lymphoma, not otherwise specified, presenting as primary peritoneal lymphomatosis and successfully treated with dose-adjusted EPOCH-R. *J Clin Exp Hematop*. 2024;64(1):37–44. DOI:10.3960/jslrt.23044
7. Elged BA, Karam R, Khaled R, et al. Intestinal and peritoneal lymphoma complicating Chron's disease. *Egypt J Radiol Nucl Med*. 2024;55:51. DOI:10.1186/s43055-024-01218-x
8. Singh V, Kumar A, Singh P, et al. Extensive Extranodal Involvement in a case of Non-Hodgkin's Lymphoma with sparing of lymph nodes and lymphatic organs. *Asia Ocean J Nucl Med Biol*. 2021;9(1):39–44. DOI:10.22038/AOJNMB.2020.47774.1324
9. Cunningham N, Ffrench-Constant S, Planche K, Gillmore R. Peritoneal lymphomatosis: a rare presentation of follicular lymphoma mimicking peritoneal carcinomatosis. *BMJ Case Rep*. 2015;2015:bcr2014207136. DOI:10.1136/bcr-2014-207136
10. Shaikh DH, Gongati S, Salman SH, et al. Peritoneal Lymphomatosis: The Great Mimicker. *Cureus*. 2021;13(4):e14508. DOI:10.7759/cureus.14508
11. Zhu M, Wu Z, Yang Z, et al. Non-Hodgkin's Lymphoma Presenting as Isolated Peritoneal Lymphomatosis: A Case Report and Literature Review. *Front Oncol*. 2021;11:719554. DOI:10.3389/fonc.2021.719554
12. Flores E, Aydin N, Vu D, Misra S. A Case Series of diffuse large B-cell lymphoma and burkitt lymphoma presenting with peritoneal lymphomatosis. *Int J Surg Case Rep*. 2016;28:262–5. DOI:10.1016/j.ijscr.2016.10.007
13. Kareff S, Yin C, Feigert J. High-grade B-cell lymphoma masquerading as peritoneal lymphomatosis. *BMJ Case Rep*. 2019;12(8):e231238. DOI:10.1136/bcr-2019-231238
14. Feng B, Ma Q, Wang H, et al. A case of peritoneal Burkitt's lymphoma mimic of peritoneal tuberculosis. *Respir Med Case Rep*. 2024;47:101979. DOI:10.1016/j.rmcr.2024.101979
15. Choi WY, Kim JH, Choi SJ, et al. Peritoneal lymphomatosis confused with peritoneal carcinomatosis due to the previous history of gastric cancer: a case report. *Clin Imaging*. 2016;40:837–9. DOI:10.1016/j.clinimag.2016.03.006
16. O'Neill AC, Shinagare AB, Rosenthal MH, et al. Differences in CT features of peritoneal carcinomatosis, sarcomatosis, and lymphomatosis: retrospective analysis of 122 cases at a tertiary cancer institution. *Clin Radiol*. 2014;69:1219–27. DOI:10.1016/j.crad.2014.06.019
17. Cabral FC, Krajewski KM, Kim KW, et al. Peritoneal lymphomatosis: CT and PET/CT findings and how to differentiate between carcinomatosis and sarcomatosis. *Cancer Imaging*. 2013;13(2):162–70. DOI:10.1102/1470-7330.2013.0018
18. Glazer HS, Lee JK, Balfe DM, et al. Non-Hodgkin lymphoma: computed tomographic demonstration of unusual extranodal involvement. *Radiology*. 1983;149(1):211–7. DOI:10.1148/radiology.149.1.6225145
19. Sharifah M, Zamzami N, Rafeah TN. Diverse peritoneal lymphomatosis simulating peritoneal carcinomatosis. *Med J Malaysia*. 2011;66:270–2.
20. Karaosmanoglu D, Karcaaltincaba M, Oguz B, et al. CT findings of lymphoma with peritoneal, omental and mesenteric involvement: peritoneal lymphomatosis. *Eur J Radiol*. 2009;71:313–7. DOI:10.1016/j.ejrad.2008.04.012
21. Chic Acevedo C, Ruiz Molina I, Contreras De Miguel E, Solís García E. Peritoneal lymphomatosis. A case report. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2022;44(3):433–6. DOI:10.1016/j.htct.2020.12.003
22. Cronin CG, Swords R, Truong MT, et al. Clinical utility of PET/CT in lymphoma. *Am J Roentgenol*. 2010;194:W91–103. DOI:10.2214/AJR.09.2637
23. Paes FM, Kalkanis DG, Sideras PA, Serafini AN. FDGPET/CT of extranodal involvement in non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin disease. *Radiographics*. 2010;30:269–91. DOI:10.1148/rg.301095088
24. Dirisamer A, Schima W, Heinisch M, et al. Detection of histologically proven peritoneal carcinomatosis with fused 18F-FDG-PET/MDCT. *Eur J Radiol*. 2009;69:5365–41. DOI:10.1016/j.ejrad.2007.11.032
25. Yoo E, Kim JH, Kim MJ, et al. Greater and lesser omenta: normal anatomy and pathologic processes. *Radiographics*. 2007;27:707–20. DOI:10.1148/rg.273065085
26. Барам Д.В., Асауленко З.П., Спиридонов И.Н., Криволапов Ю.А. Классификация ВОЗ опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей, 2022 г. (5-е издание): опухоли лимфоидной ткани. *Архив патологии*. 2023;85(4):24–31 [Baram DV, Asaulenko ZP, Spiridonov IN, Krivolapov YuA. WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues, 2022 (5th edition): lymphoid tumors. *Russian Journal of Archive of Pathology*. 2023;85(4):24–31 (in Russian)]. DOI:10.17116/ptol20238504124
27. Kim Y, Cho O, Song S, et al. Peritoneal lymphomatosis: CT findings. *Abdom Imaging*. 1998;23:87–90. DOI:10.1007/s002619900292
28. Wong S, Sanchez TRS, Swischuk LE, Huang FS. Diffuse peritoneal lymphomatosis: atypical presentation of Burkitt lymphoma. *Pediatr Radiol*. 2009;39:274–6. DOI:10.1007/s00247-008-1063-y

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.10.2024

Статья принята к печати / The article accepted for publication: 07.12.2024



OMNIDOCTOR.RU

Опыт исследования образцов уротелиальной карциномы с помощью панели секвенирования нового поколения на 523 гена

Я.В. Гриднева^{1,2}, Д.Н. Хмелькова^{3,4}, М.И. Волкова^{✉1,5}, К.А. Благодатских³, А.А. Желудкевич³, А.Б. Семенова¹, А.А. Вещевайлов¹, А.В. Бабкина¹, С.А. Бондарев¹, В.Н. Галкин^{1,2}

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

³ПАО «Центр генетики и репродуктивной медицины «ГЕНЕТИКО», Москва, Россия;

⁴ООО «АйТиДжен Лабс», Москва, Россия;

⁵ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Геномные дефекты в клетках уротелиальной карциномы (УК) варьируют от точечных мутаций ДНК до комплексных хромосомных перестроек и изменения числа хромосом в опухолевой клетке. Генетический профиль УК крайне разнороден, что приводит к существенным различиям в естественном течении заболевания, прогнозе в популяции заболевших, а также ответах на лечение. Высока актуальность изучения генетических альтераций российских пациентов с раком мочевого пузыря (МП).

Цель. Оценить профиль мутаций опухолевых образцов УК с помощью панели секвенирования нового поколения (NGS) на 523 гена.

Материалы и методы. Изучены фиксированные в формалине и залитые в парафин образцы УК 36 пациентов. Carcinoma in situ без папиллярной опухоли верифицирована у 1 (2,9%), Ta – у 14 (38,8%), T1 – у 19 (52,7%), T>T1 – у 2 (5,6%) больных; УК high-grade имела место у 14 (38,9%) пациентов. Из парафиновых блоков выделяли ДНК и РНК, готовили библиотеки с помощью панели Illumina TruSight Oncology 500, после чего проводили NGS с последующей биоинформатической обработкой данных.

Результаты. Медиана мутационной нагрузки (tumor mutation burden – TMB) составила 14,1 (1,6–102,9) мутации/Мб: TMB≥20 мутаций/Мб – 6 (16,7%). Во всех случаях уровень микросателлитной нестабильности являлся низким. В 36 образцах выявлена 181 терапевтически значимая и онкогенная мутация в 62 генах: медиана – 5 (1–16) мутаций в образце. В структуре мутаций доминировали SNV: 123 (68%); наибольшая частота – G>A 36 (29,3%). Выявлено 47 (26,0%) indel-мутаций, 10 (5,5%) амплификаций и 1 (0,6%) транслокация. Клинически значимые мутации обнаружены во всех образцах. Наибольшая частота клинически значимых мутаций отмечена в генах *FGFR3* – 22 (61,1%) образца с мутациями в данном гене, *KDM6A* – 22 (61,1%), *STAG2* – 13 (36,1%), *PIK3CA* – 9 (25,0%) и *ARID1A* – 9 (25,0%). Патогенные мутации 1–2-го уровня, обеспечивающие потенциальные терапевтические мишени, обнаружены в 29 (80,6%) из 36 образцов и включали альтерации 13 генов (*AKT1*, *ATM*, *BRAF*, *CHEK2*, *ERBB2*, *FGFR3*, *IDH1*, *MLH1*, *NF1*, *NRAS*, *PIK3CA*, *PTEN* и *TSC1*). Частыми мутациями 3–4-го уровня терапевтической значимости являлись *KDM6A* (61,6%), *ARID1A* (25,0%) и *CDKN2A* (11,4%).

Заключение. Исследование с помощью панели NGS на 523 гена подтвердило высокую TMB и низкую частоту микросателлитной нестабильности в опухолевых клетках УК. Наиболее частыми патогенными мутациями, ассоциированными с потенциальными терапевтическими мишенями при УК, являются альтерации *FGFR3*, *PIK3CA* и *ERBB2*.

Ключевые слова: уротелиальная карцинома, секвенирование нового поколения, профиль мутаций

Для цитирования: Гриднева Я.В., Хмелькова Д.Н., Волкова М.И., Благодатских К.А., Желудкевич А.А., Семенова А.Б., Вещевайлов А.А., Бабкина А.В., Бондарев С.А., Галкин В.Н. Опыт исследования образцов уротелиальной карциномы с помощью панели секвенирования нового поколения на 523 гена. Современная Онкология. 2024;26(4):489–494. DOI: 10.26442/18151434.2024.4.203018

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Волкова Мария Игоревна** – д-р мед. наук, врач-онколог онкологического отделения №8 Онкологического центра №1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина», проф. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.С. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: mivolkova@rambler.ru; SPIN: 8942-0678

Гриднева Яна Владимировна – канд. мед. наук, врач-онколог, зав. онкологическим отделением №8 Онкологического центра №1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина», доц. каф. онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). SPIN-код: 4189-6387

Хмелькова Дарья Николаевна – зам. ген. дир. по направлению Онкогенетика, рук. отд. биоинформатического анализа ПАО «ЦГРМ «ГЕНЕТИКО», ген. дир. ООО «АйТиДжен Лабс»

Благодатских Константин Александрович – канд. биол. наук, зам. ген. дир. ПАО «ЦГРМ «ГЕНЕТИКО»

Желудкевич Анна Алексеевна – вед. биолог лаб. высокопроизводительного секвенирования ПАО «ЦГРМ «ГЕНЕТИКО»

Семенова Анна Борисовна – д-р мед. наук, зав. центром патологоанатомической диагностики и молекулярной генетики ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина»

Вещевайлов Александр Александрович – врач-патологоанатом патологоанатомического отделения №2 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина»

✉ **Maria I. Volkova** – D. Sci. (Med.), Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Oncological Center No. 1 of Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department", Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: mivolkova@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-7754-6624

Yana V. Gridneva – Cand. Sci. (Med.), Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Oncological Center No. 1 of Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department", Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-9015-2002

Darya N. Khmelkova – Deputy Director, Center of Genetics and Reproductive Medicine Genetico PJSC, Director, ITGen Labs LLC. ORCID: 0000-0002-4673-1031

Konstantin A. Blagodatskikh – Cand. Sci. (Biol.), Center of Genetics and Reproductive Medicine Genetico PJSC. ORCID: 0000-0002-8732-0300

Anna A. Zheludkevich – Leading Specialist, Center of Genetics and Reproductive Medicine Genetico PJSC

Anna B. Semenova – D. Sci. (Med.), Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department". ORCID: 0000-0002-8433-0837

Alexander A. Veshchevailov – pathologist, Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department". ORCID: 0009-0003-4372-6135

Experience of Next-Generation Sequencing in urothelial carcinoma specimens with panel for 523 genes

Yana V. Gridneva^{1,2}, Darya N. Khmelkova^{3,4}, Maria I. Volkova^{1,5}, Konstantin A. Blagodatskikh³, Anna A. Zheludkevich³, Anna B. Semenova¹, Alexander A. Veshchevailov¹, Alexandra V. Babkina¹, Sergey A. Bondarev¹, Vsevolod N. Galkin^{1,2}

¹Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

³Center of Genetics and Reproductive Medicine Genetico PJSC, Moscow, Russia;

⁴ITGen Labs LLC, Moscow, Russia;

⁵Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

Background. Genomic alterations in urothelial carcinoma (UC) cells range from point DNA mutations to complex chromosomal rearrangements and changes in the number of chromosomes in the tumor cell. The UC genetic profile is highly heterogeneous, leading to significant variability in the natural history of the disease, prognosis, and responses to treatment. To evaluate the genetic alterations of Russian patients with bladder cancer is of great interest.

Aim. To evaluate the mutation profile in UC specimens with the next-generation sequencing (NGS) panel for 523 genes.

Materials and methods. Thirty-six patients' UC samples fixed in formalin and embedded in paraffin were studied. Carcinoma in situ without papillary tumor was verified in 1 (2.9%), Ta in 14 (38.8%), T1 in 19 (52.7%), T>T1 in 2 (5.6%) patients. High-grade UC was verified in 14 (38.9%) specimens. DNA and RNA were isolated from the paraffin blocks, libraries were prepared with the Illumina TruSight Oncology 500 panel, and then NGS was performed, followed by bioinformatics data processing.

Results. The median tumor mutation burden (TMB) was 14.1 (1.6–102.9) mutations/Mb: TMB $\geq$ 20 mutations/Mb – 6 (16.7%). In all cases, the level of microsatellite instability was low. In 36 specimens, 181 therapeutically significant and oncogenic mutations were identified in 62 genes; the median was 5 (1–16) mutations per specimen. Single nucleotide variants prevailed in the mutation structure: 123 (68%); G>A had the highest frequency 36 (29.3%). There were 47 (26.0%) indel mutations, 10 (5.5%) amplifications, and 1 (0.6%) translocation. Clinically significant mutations were detected in all specimens. The highest frequency of clinically significant mutations was observed in the *FGFR3* genes – 22 (61.1%) specimens with mutations in this gene, *KDM6A* – 22 (61.1%), *STAG2* – 13 (36.1%), *PIK3CA* – 9 (25.0%), and *ARID1A* – 9 (25.0%). Pathogenic level 1–2 mutations providing potential therapeutic targets were detected in 29 (80.6%) of 36 specimens and included alterations of 13 genes (*AKT1*, *ATM*, *BRAF*, *CHEK2*, *ERBB2*, *FGFR3*, *IDH1*, *MLH1*, *NF1*, *NRAS*, *PIK3CA*, *PTEN*, and *TSC1*). Frequent mutations of level 3–4 therapeutic significance were in *KDM6A* (61.6%), *ARID1A* (25.0%), and *CDKN2A* (11.4%) genes.

Conclusion. A 523-gene NGS panel study confirmed the high TMB and low rate of microsatellite instability in UC tumor cells. The most common pathogenic mutations associated with potential therapeutic targets in UC were *FGFR3*, *PIK3CA*, and *ERBB2* alterations.

Keywords: urothelial carcinoma, next-generation sequencing, mutation profile

For citation: Gridneva YaV, Khmelkova DN, Volkova MI, Blagodatskikh KA, Zheludkevich AA, Semenova AB, Veshchevailov AA, Babkina AV, Bondarev SA, Galkin VN. Experience of Next-Generation Sequencing in urothelial carcinoma specimens with panel for 523 genes. Journal of Modern Oncology. 2024;26(4):489–494. DOI: 10.26442/18151434.2024.4.203018

Введение

Уротелиальная карцинома (УК) занимает третье место по уровню заболеваемости среди опухолей мочеполовой системы. УК может поражать все отделы мочевыводящих путей, однако наиболее распространенной локализацией опухолей данного гистологического строения является мочевого пузыря (МП). Принципиальным для выбора лечебной тактики является выделение мышечно-неинвазивного (МНИРМП), мышечно-инвазивного (МИРМП) и неоперабельного местно-распространенного или диссеминированного рака МП (РМП). Существующие подходы к ведению больных РМП данных категорий хорошо изучены и унифицированы, однако результаты лечения существенно варьируют [1].

В клетках всех злокачественных новообразований человека выявляются соматические мутации. Частота и разнообразие генетических альтераций выше при экзогенно-индуцированных опухолях, к которым относится и УК. Геномные дефекты

в клетках УК варьируют от точечных мутаций ДНК до комплексных хромосомных перестроек и изменения числа хромосом в опухолевой клетке. Генетический профиль УК крайне разнороден, что приводит к существенным различиям в естественном течении заболевания, прогнозе в популяции заболевших, а также ответах на лечение. Так, по данным ряда исследований, некоторые альтерации коррелируют с прогнозом течения заболевания, отдельные мутации определяют чувствительность к стандартной противоопухолевой терапии, а белковые продукты экспрессии ряда мутированных генов являются мишенями для таргетных препаратов. При этом мутационный профиль УК в разных демографических когортах может различаться [2]. Все это обуславливает актуальность изучения генетических альтераций российских пациентов с РМП.

Цель исследования – оценить профиль мутаций опухолевых образцов УК с помощью панели секвенирования нового поколения (next generation sequencing – NGS) на 523 гена.

Информация об авторах / Information about the authors

Бабкина Александра Владимировна – врач-патологоанатом патологоанатомического отделения №2 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина»

Бондарев Сергей Анатольевич – д-р мед. наук, зам. глав. врача по медицинской части и научно-образовательной работе ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина»

Галкин Всеволод Николаевич – д-р мед. наук, проф., глав. врач ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина», каф. онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Alexandra V. Babkina – pathologist, Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department". ORCID: 0000-0001-5485-5803

Sergey A. Bondarev – D. Sci. (Med.), Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department". ORCID: 0009-0000-6205-3106

Vsevolod N. Galkin – D. Sci. (Med.), Prof., Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department", Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-6619-6179

Материалы и методы

Нами инициирован проект, направленный на изучение альтераций в ДНК и РНК клеток опухолевой ткани больных с УК путем NGS с использованием панели из 523 генов, позволяющей выявлять однонуклеотидные замены (single nucleotide variants – SNV), малые инсерции и делеции, вариации числа копий ДНК, включая крупные делеции и амплификации, транслокации, а также оценивать комплексные молекулярные биомаркеры, такие как мутационная нагрузка (tumor mutation burden – TMB) и микросателлитная нестабильность (microsatellite instability – MSI).

Запланирован набор биологического материала 100 больных гистологически верифицированным МННРМП (n=50) и МННРМП (n=50). В настоящее время выполнено секвенирование 36 образцов опухолевой ткани, результаты которого представлены в данной публикации.

Медиана возраста – 69 (31–86) лет. Мужчин – 27 (75,0%). Во всех случаях выявлен РМП cTa-T4N0-2M0, диагноз УК верифицирован путем гистологического исследования образцов опухолевой ткани, полученной при трансуретральной резекции МП. У 34 (94,4%) пациентов диагностирован МННРМП: CIS без папиллярной опухоли выявлена в 1 (2,9%), Ta – в 14 (38,8%), T1 – в 19 (52,7%) образцах. В 2 (5,6%) случаях имел место МННРМП. УК high-grade верифицирована в 14 (38,9%) наблюдениях.

В качестве биоматериала использованы образцы опухоли, фиксированные в формалине и залитые в парафин. С парафиновых блоков сделаны гистологические срезы толщиной 5–10 мкм, из которых произведено выделение ДНК с помощью набора GeneJET FFPE DNA Purification Kit (ThermoFisher) и РНК с помощью набора RNeasy Mini Kit (Qiagen). В работу брали образцы с концентрацией ДНК не ниже 0,5 нг/мкл, измеренной с помощью набора Qubit™ dsDNA Quantitation, High Sensitivity (ThermoFisher), и с концентрацией РНК не ниже 4 нг/мкл, измеренной с помощью набора Qubit™ RNA High Sensitivity (ThermoFisher). Библиотеки для секвенирования готовили с помощью набора Illumina TruSight Oncology 500. Длину фрагментов готовых библиотек измеряли с помощью TapeStation High Sensitivity DNA ScreenTape Analysis (Agilent). Концентрацию библиотек оценивали с помощью набора Qubit™ dsDNA Quantitation, High Sensitivity (ThermoFisher). Секвенирование производили на приборах Illumina Novaseq 6000 и Illumina NextSeq 550.

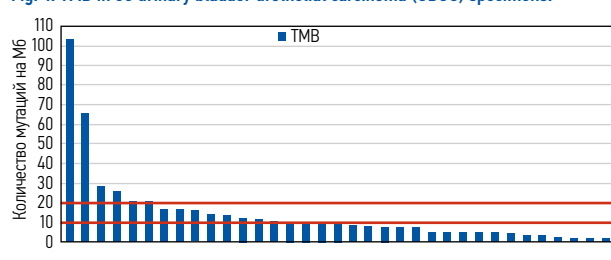
Для биоинформатической обработки «сырых» данных секвенирования использовали программное обеспечение, предоставленное производителем [3]. Фильтрацию выявленных точечных генетических вариантов по каждому образцу осуществляли по следующим параметрам:

- 1) частота в контрольной популяционной выборке (gnomad v.2.1.1 [4]) не более 5%;
- 2) расположение варианта в кодирующей части гена или в каноническом сайте сплайсинга (кроме вариантов, аннотированных в базе данных ClinVar [5] как патогенные или вероятно патогенные);
- 3) синонимичные замены исключали из анализа, за исключением патогенных и вероятно патогенных вариантов согласно ClinVar;
- 4) при фильтрации исключали варианты, аннотированные в ClinVar как доброкачественные или вероятно доброкачественные.

Клиническую интерпретацию проводили в соответствии с международными клиническими рекомендациями по интерпретации данных NGS в онкологии [6]. Для оценки терапевтической значимости и категоризации нуклеотидных вариантов использовали онкологическую базу данных OncoKB (MSK's Precision Oncology Knowledge Base). К 1-му уровню терапевтической значимости относили мутации, для которых имеются данные клинических исследований (КИ), подтверждающие их ассоциацию с ответом на терапию; ко 2-му уровню – мутации, для которых существует достаточный объем доказательств их взаимосвязи с терапией вне рамок формальных КИ; к 3-му уровню – мутации, характеризующиеся определенным, но недостаточным набором клинических доказательств

Рис. 1. TMB в 36 образцах УК МП.

Fig. 1. TMB in 36 urinary bladder urothelial carcinoma (UBUC) specimens.



их терапевтической значимости в отношении того или иного препарата; к 4-му уровню – мутации, в отношении которых есть только биологические свидетельства их возможной связи с ответом на терапию. В отдельный класс онкогенных мутаций выделяли патогенные и вероятно патогенные варианты, не имеющие на данный момент терапевтического значения, в генах, ассоциированных с процессами канцерогенеза [7].

Вся клиническая информация, а также результаты NGS формализованы в виде электронных таблиц Microsoft Excel с помощью специально созданного кодификатора и подвергнуты статистической обработке с применением блока статистических программ IBM SPSS Statistics.

Результаты

Медиана TMB в изученных образцах составила 14,1 (1,6–102,9) мутации в 1 мегабазе генома (мутаций/Мб), при этом низкая TMB (<10 мутаций/Мб) выявлена в 20 (55,6%), средняя (10–20 мутаций/Мб) – в 10 (27,7%), высокая (≥20 мутаций/Мб) – в 6 (16,7%) из 36 случаев (рис. 1).

Во всех 36 (100,0%) образцах уровень MSI оказался низким.

В 36 образцах выявлена 181 терапевтически значимая и онкогенная мутация в 62 генах: медиана – 5 (1–16) мутаций в образце. В структуре мутаций доминировали SNV – 123 (68%), при этом наибольшую частоту имели нуклеотидные замены G>A – 36 (29,3%) из 123 и C>T – 35 (28,5%) из 123. Выявлено 47 (26,0%) indel-мутаций, 10 (5,5%) амплификаций и 1 (0,6%) транслокация.

Клинически значимые мутации обнаружены во всех 36 (100,0%) наблюдениях. Наибольшая частота клинически значимых мутаций отмечена в генах *FGFR3* – 22 (61,1%) образцов, *KDM6A* – 22 (61,1%), *STAG2* – 13 (36,1%), *PIK3CA* – 9 (25,0%), *ARID1A* – 9 (25,0%); также с частотой ≥10% выявлялись альтерации генов *ERBB2* – 6 (16,7%), *TP53* – 6 (16,7%), *TSC1* – 5 (13,9%), *CDKN2A* – 4 (11,4%), *CTNNB1* – 4 (11,4%), *EP300* – 4 (11,4%) и *TERT* – 4 (11,4%). Патогенные мутации 1–2-го уровня, обеспечивающие потенциальные точки воздействия для противоопухолевых препаратов, обнаружены в 29 (80,6%) из 36 образцов: в одном гене – 14 (38,9%), в двух генах – 8 (22,2%), в трех генах – 7 (19,4%). Данные альтерации выявлены в 13 генах: *AKT1*, *ATM*, *BRAF*, *CHEK2*, *ERBB2*, *FGFR3*, *IDH1*, *MLH1*, *NF1*, *NRAS*, *PIK3CA*, *PTEN* и *TSC1*.

В настоящее время наибольший клинический интерес представляет профиль мутаций в гене *FGFR3*, выявленных в 22 (61,1%) образцах. У 19 (52,8% от общего числа) пациентов с МННРМП обнаружены известные биомаркеры ответа на эрдафитиниб; у 2 (5,6%) больных – мутации 3–4-го уровня терапевтической значимости; у 1 (2,8%) – патогенная мутация, влияние которой на чувствительность к эрдафитинибу на данный момент неизвестно (табл. 1).

В 28 (77,8%) образцах выявлены мутации 3–4-го уровня в 9 генах: в одном гене – 17 (47,2%), в двух генах – 7 (19,4%), в трех генах – 4 (11,1%) образца. Наиболее часто среди мутаций 3–4-го уровня терапевтической значимости встречались альтерации в генах *KDM6A* (61,1%), *ARID1A* (25,0%) и *CDKN2A* (11,4%). Частота и вид клинически значимых мутаций, выявленных в 36 образцах УК МП, отражены на рис. 2.

Онкогенные мутации, не ассоциированные с появлением белков-мишеней для противоопухолевой терапии, выявлены у 30 (83,3%) пациентов: в одном гене – 6 (16,7%), в двух

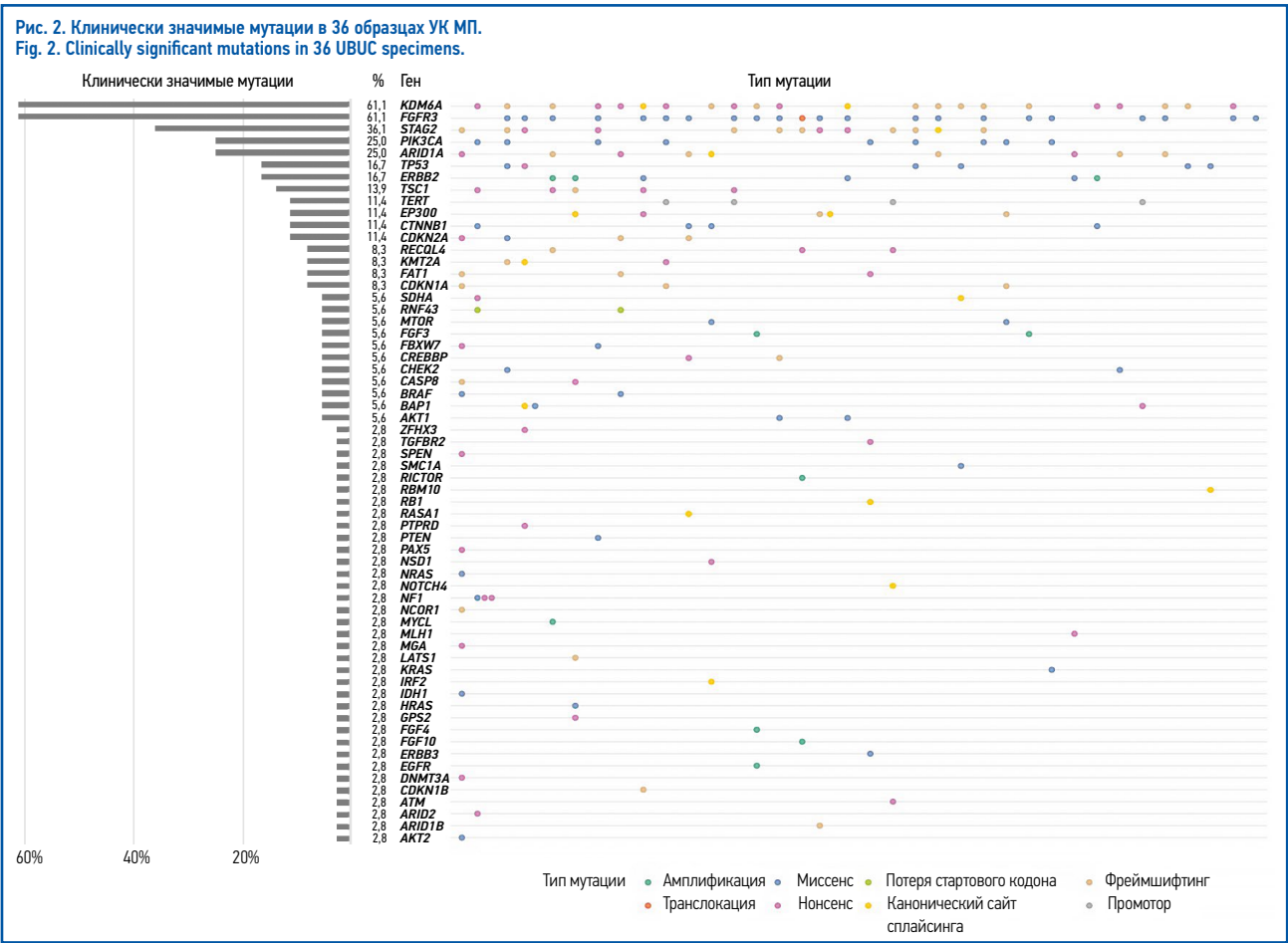


Таблица 1. Мутации, выявленные в гене *FGFR3* в клетках образцов УК МП
Table 1. Mutations identified in the *FGFR3* gene in UBUC specimen cells

Мутация	Количество образцов	Уровень клинической значимости	Представляет терапевтическую мишень
S249C	9	1	Да
Y373C	5	1	
R248C	2	1	
G370C	1	1	
FGFR3-TACC3	1	1	
S371C	1	2	Нет
K650M	1	3	
K650E	1	4	
G380R	1	Онкогенная	

генах – 11 (30,6%), в трех генах – 7 (19,4%), в четырех генах – 4 (11,1%), в семи генах – 1 (2,8%) и в десяти генах – 1 (2,8%).

Обсуждение

Мы провели исследование 36 образцов УК МП, среди которых доминировали мышечно-неинвазивные варианты опухолей (94,4%), путем NGS с использованием панели на 523 гена. Медиана TMB составила 14,1 мутации/Мб, при этом высокая TMB выявлена в 16,7% образцов. Эти результаты соответствуют ранее опубликованным данным, свидетельствующим о высокой TMB при РМП [8, 9]. Высокая TMB характерна для экзогенно-индуцированных опухолей, прежде всего – рака легкого и РМП. Большая частота, значительное разнообразие мутаций и, как следствие, белковых продуктов экспрессии мутированных генов обеспечивают потенциальное повышение активности

иммунной системы, с чем связана большая клиническая эффективность терапии ингибиторами контрольных точек противоопухолевого иммунного ответа при опухолях с высокой TMB [10]. Необходимо подчеркнуть, что порог отсечки уровня TMB, ассоциированного со значимым улучшением результатов иммунотерапии при РМП, нуждается в изучении и валидации.

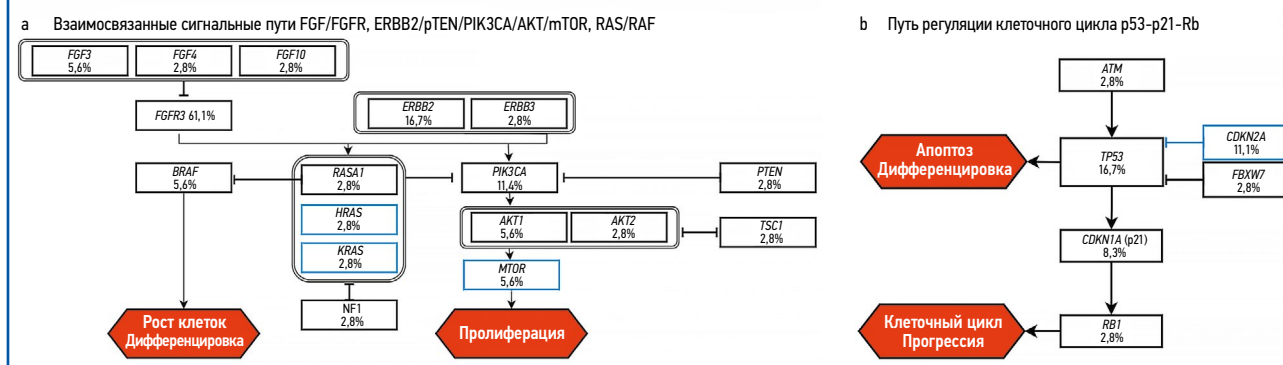
Случаев высокой MSI в нашей серии наблюдений не зарегистрировано, что согласуется с результатами метаанализа 110 исследований, согласно которому высокая MSI выявляется только у 2,11% больных с УК [11].

Во всех изученных образцах УК мы идентифицировали патогенные мутации 62 генов, приводящие к активации онкогенов (*FGF/FGFR*, *PIK3CA*, *ERBB2*) либо обуславливающие аномальные изменения путей передачи сигнала и экспрессии белков, участвующих в подавлении апоптоза (*p53*, *RBI*, *PTEN*), регуляции клеточного цикла (*p53*, *CDKN1A*, *CDKN2A*, *CDKN1B*), модификации и регуляции хроматина (*EP300*, *STAG2*, *TERT*) и репарации ДНК (*ATM*, *CHEK2*), а также клеточной адгезии (*CTNNB1*) [2, 12]. Доминировали точечные мутации с преобладанием SNV G>A и C>T, реже идентифицировались амплификации и транслокации.

При МНИРМП доминировали активирующие мутации классических онкогенов по типу приобретения функций (gain-of-function). Так, патогенные альтерации генов, вовлекающие сигнальный путь *FGF/FGFR* (*FGF3*, *FGF4*, *FGF10*, *FGFR3*), связанный с каскадом *PIK3CA/АКТ/mtOR*, идентифицировали в 22 (61,1%) образцах, мутации гена *PIK3CA* – в 9 (25%), *AKT1/2* – в 3 (8,3%), *MTOR* – 2 (5,6%). В 6 (16,7%) образцах наблюдались мутации в гене *ERBB2*, в том числе амплификации – в 3 случаях (рис. 3).

Реже регистрировали инактивирующие мутации генов-онкосупрессоров. В нашей серии наблюдений альтерации *TP53* отмечены в 16,7% случаев, *TSC1* – 13,9%, *BAP1* – 5,6%, реже регистрировали мутации генов *NF1* (2,8%), *PTEN* (2,8%) и *RBI* (2,8%); см. рис. 3.

Рис. 3. Частота мутаций генов: а – сигнальных путей FGF/FGFR, ERBB2/pTEN/PIK3CA/AKT/mTOR и RAS/RAF; б – пути регуляции клеточного цикла p53-p21-Rb (черная рамка – мутации 1–2-го уровня терапевтической значимости, синяя рамка – мутации 3–4-го уровня терапевтической значимости).
Fig. 3. Frequency of gene mutations: а – FGF/FGFR signaling pathways, ERBB2/pTEN/PIK3CA/AKT/mTOR and RAS/RAF; б – p53-p21-Rb cell cycle regulation pathways (black frame – mutations of therapeutic significance level 1-2, blue frame – mutations of therapeutic significance level 3-4).



Спектр выявленных нами генетических изменений во многом соответствует ранее опубликованным данным, согласно которым наиболее распространенными мутациями при МНИРМП являются альтерации генов *FGFR3* и *PIK3CA* [12], частота которых в нашей серии наблюдений достигла 61,1 и 25%. В исследовании С. Hurst и соавт. (2021 г.), основанном на анализе альтераций числа копий участков ДНК и экспрессии матричной РНК в 217 образцах МНИРМП, частота мутаций *FGFR3* достигла 62%, далее в порядке убывания регистрировались альтерации генов *PIK3CA* (54%) и *STAG2* (37%); другими генами, мутации в которых регистрировались с частотой $\geq 10\%$, являлись *KMT2A*, *KMT2C*, *KMT2D*, *CREBBP*, *EP300*, *RYR2*, *CDKN1A*, *ATM*, *ZFP36L1* и *TSC1*. Интересно, что, по данным авторов, мутации *FGFR3* и *HRAS* являлись взаимоклещающими [2].

Следует отметить частые мутации 3–4-го уровня терапевтической значимости, отмеченные в 77,8% наших наблюдений. Наиболее распространенными являлись варианты в генах *KDM6A* (61,1%) и *ARID1A* (25,0%). В исследованиях других авторов частота мутаций в гене *KDM6A* достигает 20–52%, *ARID1A* – 18–25% [2, 13].

Наибольший клинический интерес представляют патогенные мутации, обеспечивающие мишень для противоопухолевых препаратов и выявленные в 29 (80,6%) из 36 образцов наших пациентов. При распространенной УК с патогенными мутациями гена *FGFR3*, включая точечные мутации внеклеточного домена *FGFR3* (R248C, S249C, G370C, Y373C) и транслокации/химеры *FGFR3:TACC3*, *FGFR3:BAIAP2L1*, *FGFR2:CASP7* и *FGFR2:BICC1*, *FGFR*-ингибитор эрдафитиниб продемонстрировал преимущество по сравнению со стандартной химиотерапией при резистентных формах заболевания в рандомизированном КИ III фазы THOR. В настоящее время внутрипузырная форма доставки эрдафитиниба изучается при МНИРМП у пациентов с позитивным мутационным статусом. Кроме того, проводится ряд КИ других таргетных анти-*FGFR*-препаратов [14]. В нашей серии терапевтически значимые мутации *FGFR3* выявлены у 52,8% больных.

Патогенные мутации *ERBB2* (*HER2*), выявленные у 16,7% наших пациентов, обеспечивают потенциальную мишень для антител к *HER2*, в том числе входящих в состав конъюгатов. Эффективность ингибитора *ERBB2* трастузумаба дерукстекана доказана у пациентов с позитивным *HER2*-статусом опухолевых клеток при резистентной УК в КИ DESTINY-PanTumor02 [15].

При патогенных мутациях в генах *AKT1* и *PIK3CA*, выявленных у 5,6 и 25,0% наших пациентов соответственно, потенциальными лечебными опциями могут служить конкурентные и аллостерические ингибиторы АКТ, а также блокаторы *PIK3CA*, имеющие доказанную эффективность при раке молочной железы (РМЖ) [16]. При РМЖ доказано снижение эффективности *HER2*-таргетной терапии при *HER2*-позитивной опухоли с патогенными мутациями *PIK3CA* [17]. Данные, касающиеся пациенток с РМЖ, требуют дальнейшего изучения

влияния коэкспрессии мутантных белков на прогноз эффективности таргетной терапии УК.

У пациентов с УК ингибитор *PIK3CA* алпелисиб, имеющий доказанную эффективность при РМЖ с позитивным статусом гормональных рецепторов и мутацией *PIK3CA* [18], в комбинации с *FGFR*-ингибитором нинтеданибом продемонстрировал обнадеживающие результаты в клеточной линии УК. При этом показано, что активация *PIK3CA* обуславливает анти-*FGFR*-резистентность, которая может быть подавлена алпелисибом [19].

Помимо частых патогенных мутаций мы выявляли редкие альтерации, которые также позволяют рассматривать возможность применения таргетных противоопухолевых препаратов у пациентов с УК, резистентной к стандартному противоопухолевому лечению. Так, позитивный мутационный статус *MLH1* (2,8% образцов УК) может рассматриваться как показание к анти-PD-(L)1-терапии при опухолях любого гистогенеза [20]. При инактивирующих мутациях генов гомологичной рекомбинации ДНК (*HRR*) *ATM* (2,8% образцов УК) и *CHEK2* (5,6% образцов УК) допустимо рассмотреть назначение *PARP*-ингибиторов, продемонстрировавших эффективность при РМЖ, раке предстательной железы и раке яичников у пациентов с позитивным мутационным статусом [21]. Продукт экспрессии мутантного гена *BRAF* (5,6% образцов УК) является возможной мишенью *BRAF*-ингибиторов, используемых для лечения меланомы и рака легкого [22]. Следует отметить, что активирующие мутации *BRAF* оказались связаны со снижением частоты объективного ответа на *FGFR3*-ингибитор эрдафитиниб при УК [23]. *MEK*-ингибиторы продемонстрировали эффективность при наличии мутаций *NRAS* (2,8% образцов УК), а также ограниченную противоопухолевую активность при аберрациях *KRAS* (2,8% образцов УК) при некоторых солидных опухолях [24]. При активирующих мутациях *KRAS* (2,8% образцов УК) у больных раком легкого найдено клиническое решение в виде разработки *KRASG12C*-ингибитора [25]. Позитивный мутационный статус *IDH1* (2,8% образцов УК) ассоциирован с высокой эффективностью *IDH1*-ингибиторов при глиоме, остром миелолейкозе, хондросаркоме и холангиокарциноме [26]. Активирующие мутации *TSC1* (13,9%) – возможное показание к применению ингибиторов *mTOR*, в настоящее время используемых при колоректальном и почечно-клеточном раке [27]. Возможности использования генно-таргетной терапии, эффективной при нейрофиброматозе с инактивирующими мутациями *NF1*, у пациентов с *NF1*-позитивными опухолями пока представляются сомнительными.

Заключение

Несмотря на то что не все таргетные препараты имеют доказанную эффективность при УК и не все пациенты с МНИРМП будут являться кандидатами для системной лекарственной терапии, полученные данные дают представление о дальнейших направлениях исследований.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Я.В. Гриднева, В.Н. Галкин – сбор клинического материала, написание текста статьи; М.И. Волкова – анализ данных, написание текста статьи; Д.Н. Хмелькова – биоинформатическая обработка и интерпретация данных секвенирования нового поколения, анализ данных, написание текста статьи; К.А. Благодатских, А.А. Желудкевич – секвенирование нового поколения, написание текста статьи; А.Б. Семенова, А.А. Вещевайлов, С.А. Бондарев, А.В. Бабкина – гистологическое исследование образцов опухолевой ткани, написание текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. Ya.V. Gridneva, V.N. Galkin – clinical data collection,

writing the article; M.I. Volkova – data analysis, writing the article; D.N. Khmelkova – bioinformatics processing and interpretation of new-generation sequencing data, data analysis, writing the article; K.A. Blagodatskikh, A.A. Zheludkevich – new-generation sequencing, writing the article; A.B. Semenova, A.A. Veshchevailov, S.A. Bondarev, A.V. Babkina – histological examination of tumor tissue samples, writing the article.

Источник финансирования. Исследование проводится в рамках проекта Московского центра инновационных технологий в здравоохранении №2002-32/23 от 21.04.2023.

Funding source. The study is conducted as a part of the project of the Moscow Center for Innovative Technologies in Healthcare No. 2002-32/23 dated April 21, 2023.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Гладков О.А., Булычкин П.В., Волкова М.И., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака мочевого пузыря. Практические рекомендации RUSSCO, ч. 1. Злокачественные опухоли. 2023;13(3s2):620–39 [Gladkov OA, Bulychkin PV, Volkova MI, et al. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniiu raka mochevogo puzrya. Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO, ch. 1. Zlokachestvennye Opukholi. 2023;13(3s2):620–39 (in Russian)].
2. Hurst CD, Cheng G, Platt FM, et al. Stage-stratified molecular profiling of non-muscle-invasive bladder cancer enhances biological, clinical, and therapeutic insight. *Cell Rep Med*. 2021;2(12):100472.
3. Illumina, Inc. Available at: <https://support.illumina.com>. Accessed: 15.06.2024.
4. Gudmundsson S, Singer-Berk M, Watts NA, et al. Variant interpretation using population databases: Lessons from gnomAD. *Human Mutation*. 2021;43(8):1012–30.
5. ClinVar. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>. Accessed: 12.01.2024.
6. Li MM, Datto M, Duncavage EJ, et al. Standards and Guidelines for the Interpretation and Reporting of Sequence Variants in Cancer: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. *J Mol Diagn*. 2017;19(1):4–23. DOI:10.1016/j.jmoldx.2016.10.002
7. Chakravarty D, Gao J, Phillips SM, et al. OncoKB: A Precision Oncology Knowledge Base. *JCO Precis Oncol*. 2017;2017:PO.17.00011. DOI:10.1200/PO.17.00011
8. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature*. 2013;500(7463):415–21.
9. Chalmers ZR, Connelly CF, Fabrizio D, et al. Analysis of 100,000 human cancer genomes reveals the landscape of tumor mutational burden. *Genome Med*. 2017;9(1):34.
10. Marabelle A, Fakih M, Lopez J, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol*. 2020;21(10):1353–65.
11. Chandran EBA, Iannantuono GM, Atiq SO, et al. Mismatch repair deficiency and microsatellite instability in urothelial carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Oncol*. 2024;3(1):e000335.
12. Kang HW, Kim WJ, Yun SJ. The therapeutic and prognostic implications of molecular biomarkers in urothelial carcinoma. *Transl Cancer Res*. 2020;9(10):6609–23.
13. Hurst CD, Alder O, Platt FM, et al. Genomic Subtypes of Non-invasive Bladder Cancer with Distinct Metabolic Profile and Female Gender Bias in KDM6A Mutation Frequency. *Cancer Cell*. 2017;32(5):701–15.e7. DOI:10.1016/j.ccell.2017.08.005
14. Ascione CM, Napolitano F, Esposito D, et al. Role of FGFR3 in bladder cancer: Treatment landscape and future challenges. *Cancer Treat Rev*. 2023;115:102530.
15. Wysocki PJ, Jung KH, Oh DY, et al. Efficacy and safety of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in patients (pts) with HER2-expressing solid tumors: Results from the bladder cohort of the DESTINY-PanTumor02 (DP-02) study. *J Clin Oncol*. 2024;42(16):4565.
16. Shariati M, Meric-Bernstam F. Targeting AKT for cancer therapy. *Expert Opin Investig Drugs*. 2019;28(11):977–88.
17. Carmona FJ, Montemurro F, Kannan S, et al. AKT signaling in ERBB2-amplified breast cancer. *Pharmacol Ther*. 2016;158:63–70.
18. André F, Ciruelos E, Rubovszky G, et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(20):1929–40.
19. Marqués M, Corral S, Sánchez-Díaz M, et al. Tumor and Stromal Cell Targeting with Nintedanib and Alpelisib Overcomes Intrinsic Bladder Cancer Resistance. *Mol Cancer Ther*. 2023;22(5):616–29.
20. Maio M, Ascierto PA, Manzyuk L, et al. Pembrolizumab in microsatellite instability high or mismatch repair deficient cancers: updated analysis from the phase II KEYNOTE-158 study. *Ann Oncol*. 2022;33(9):929–38.
21. Wicks AJ, Krastev DB, Pettitt SJ, et al. Opinion: PARP inhibitors in cancer-what do we still need to know? *Open Biol*. 2022;12(7):220118.
22. Hertzman JC, Egyhazi BS. BRAF inhibitors in cancer therapy. *Pharmacol Ther*. 2014;142(2):176–82.
23. Thomas J, Sonpavde G. Molecularly Targeted Therapy towards Genetic Alterations in Advanced Bladder Cancer. *Cancers (Basel)*. 2022;14(7):1795.
24. Farnsworth DA, Inoue Y, Johnson FD, et al. MEK inhibitor resistance in lung adenocarcinoma is associated with addiction to sustained ERK suppression. *NPJ Precis Oncol*. 2022;6(1):88.
25. Li BT, Skoulidis F, Falchook G, et al. CodeBreak 100: Registrational Phase 2 Trial of Sotorasib in KRAS p.G12C Mutated Non-small Cell Lung Cancer. Presented at: International Association for the Study of Lung Cancer 2020 World Conference on Lung Cancer; January 28–31, 2021; virtual. Abstract PS01.07.
26. Tian W, Zhang W, Wang Y, et al. Recent advances of IDH1 mutant inhibitor in cancer therapy. *Front Pharmacol*. 2022;13:982424.
27. Ali ES, Mitra K, Akter S, et al. Recent advances and limitations of mTOR inhibitors in the treatment of cancer. *Cancer Cell Int*. 2022;22(1):284.

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.10.2024

Статья принята к печати / The article accepted for publication: 07.12.2024



OMNIDOCTOR.RU

Клиническая эффективность обезболивания импульсной радиочастотной абляции нервных корешков у больных с метастатическим поражением позвоночника

С.Ф. Кузнецов[✉], Н.С. Бабкин, А.К. Валиев, Р.М. Кабардаев, К.А. Борзов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Оценить анальгетическую эффективность и безопасность метода импульсной радиочастотной абляции (ИРЧА) нервных корешков спинного мозга, ее влияние на общесоматический и функциональный статус пациента и количество используемых анальгетиков у больных с метастатическим поражением позвоночника.

Материалы и методы. В работе проводился анализ данных 230 пациентов с болевым синдромом, связанным с метастатическим поражением позвоночника, участники распределены на две группы. В 1-ю группу включены 156 пациентов, которым проведена ИРЧА нервных корешков в целях облегчения боли. Среди них – 69 мужчин и 87 женщин. Вторая группа, которая получала только фармакотерапию неопиоидными и опиоидными анальгетиками, включала 74 пациента, среди которых 30 мужчин и 44 женщины. Функциональный статус оценивали по шкале Карновского в %, интенсивность боли оценивали по нумерологической оценочной шкале от 0 до 10 (NRS), сокращение объема потребления анальгетиков оценивали по шкале Watkins scale. Общая удовлетворенность от лечения у пациентов и врачей оценивалась по шкале Лайкерта. **Результаты.** В группе ИРЧА у 124 (79,5%) больных из 156 терапия оказалась эффективной в виде снижения NRS как минимум на 50% и снижения как минимум на 1 балл по Watkins scale. Функциональный статус улучшился как минимум на 10% по индексу Карновского у 121 (77,6%) больного. В контрольной группе эффективность фармакотерапии на основании NRS достигнута у 65 (87,8%) пациентов из 74, а общий соматический статус – у 60 (81,1%) пациентов. Максимальный обезболивающий эффект применения ИРЧА нервного корешка достигается на 10-е сутки после процедуры и остается стабильным до 90 сут. Уровень статистической значимости составил $p < 0,001$. В группе ИРЧА у 153 (98,01%) больных не отмечалось осложнений, в контрольной группе осложнения отмечены в 64 (86,5%) случаях, проявлялись в виде неблагоприятных явлений от используемых для контроля боли анальгетиков. Исходно до начала исследования все 100% пациентов в обеих группах отмечали неудовлетворенность терапией боли до обращения к вертебрологу. Доля неудовлетворительных оценок по шкале Лайкерта при проведении лечения в группе ИРЧА уменьшилась до 20,5% (32 пациента), а в группе фармакотерапии – до 28,4% (21 пациент) соответственно.

Заключение. ИРЧА нервных корешков представляет собой высокоэффективный и безопасный малоинвазивный нейромодулирующий метод лечения боли у онкологических пациентов с компрессией нервных корешков, вызванной метастазами в позвоночнике. Этот метод позволяет в короткие сроки снизить или уменьшить выраженность болевого синдрома у 79,5% больных, что способствует повышению их физической активности и улучшает качество жизни, снижает неблагоприятные явления, обусловленные системным приемом анальгетиков, у 77,6% пациентов. ИРЧА нервных корешков имеет преимущества по сравнению с консервативным лечением в различных аспектах: снижение интенсивности болевого синдрома, повышение удовлетворенности пациентов результатами лечения, существенное уменьшение фармакологической нагрузки и связанных с ней осложнений, улучшение физической активности и качества жизни пациентов.

Ключевые слова: вертебральная онкология, онкологическая боль, фармакотерапия боли, костные метастазы, региональная анестезия, лучевая терапия, чрескожная вертебропластика, нейролизис, импульсная радиочастотная абляция, нейромодуляция

Для цитирования: Кузнецов С.Ф., Бабкин Н.С., Валиев А.К., Кабардаев Р.М., Борзов К.А. Клиническая эффективность обезболивания импульсной радиочастотной абляции нервных корешков у больных с метастатическим поражением позвоночника. Современная Онкология. 2024;26(4):495–503. DOI: 10.26442/18151434.2024.4.203008

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

Одной из наиболее частых локализаций метастазов злокачественных опухолей является костная система. При этом 70% всех костных метастазов приходится на позвоночник [1–3].

В структуре опухолевой патологии позвоночника преобладает метастатическое поражение, составляющее 96% (на долю первичных опухолей приходится 4%). Из них 95% случаев характеризуются наличием экстрадурально расположенных метастазов, в 4–5% случаев – интрадуральных опухолей, а в менее чем 1% случаев – интрамедуллярных поражений [4, 5].

Частота встречаемости метастатического поражения позвоночника при диссеминированных злокачественных новообразованиях выглядит следующим образом: рак молочной железы (68–74%), легкого (40–50%), предстательной железы (60–68%), почки (35%), мочевого пузыря (16%), пищевода и желудка (13%), печени (3%) и поджелудочной железы (6–12%), толстого кишечника (9%), щитовидной железы (36–42%), шейки и тела матки (9%), лейомиосаркомы тела матки (7%), рак органов головы и шеи (12–22%), злокачественная меланома (36–55%). При лимфопролиферативных новообразованиях

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Кузнецов Станислав Федорович – врач-онколог ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: kuzstas@gmail.com

Бабкин Никита Сергеевич – врач-онколог ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Валиев Аслан Камрадинович – д-р мед. наук, зав. отд. общей онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Кабардаев Руслан Магомедович – канд. мед. наук, врач-онколог ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Борзов Кирилл Александрович – канд. мед. наук, врач-онколог, зав. отд-нием вертебральной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

[✉]Stanislav F. Kuznetsov – oncologist, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: kuzstas@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2877-5759

Nikita S. Babkin – oncologist, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0003-1395-5132

Aslan K. Valiev – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-2038-3729

Ruslan M. Kabardaev – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0001-9482-2504

Kirill A. Borzov – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-3512-0390

Pain relief clinical efficacy using pulsed radiofrequency ablation of nerve roots in patients with spine metastatic lesions. A prospective study

Stanislav F. Kuznetsov[✉], Nikita S. Babkin, Aslan K. Valiev, Ruslan M. Kabardaev, Kirill A. Borzov
Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Abstract

Aim. The objective of the study is to evaluate the clinical efficacy and safety of PRFA (pulsed radiofrequency ablation) of nerve roots in improving general somatic and functional status (Karnofsky score), decreasing pain (NRS) and reducing analgesics consumption (Watkins score) in patients with spine metastatic lesions.

Materials and methods. This study involved the analysis of 230 patients with pain syndrome related to metastatic lesions in the spine. Those patients were divided into two groups. The first group included 156 patients who underwent Pulsed RFA of nerve roots in order to relieve pain. There were 69 men and 87 women. The second group, which received only drug treatment with non-opioid and opioid analgesics, consisted of 74 patients, including 30 men and 44 women. The performance status was evaluated with the Karnofsky score (%), pain degree was assessed with the Numerical Rating Scale from 0 to 10 (NRS), and analgesics consumption reduction was assessed by the Watkins scale. Overall treatment satisfaction in patients and physicians was evaluated with the Likert scale.

Results. In the pulsed RFA group, 124 (79.5%) patients out of 156 had effective therapy in the form of NRS decrease of at least 50% and at least 1 point decrease by the Watkins scale. The performance status improved by at least 10% according to the Karnofsky index in 121 (77.6%) patients. As for the control group, the effectiveness of pharmacotherapy based on NRS was achieved in 65 (87.8%) out of 74 patients, and the general somatic status was improved in 60 (81.1%) patients. The maximum analgesic effect of the nerve root RFA is achieved on the 10th day after the procedure, maintaining for up to 90 days without dynamics. The level of statistical significance was $p < 0.001$. In the RFA group, 153 (98.01%) patients experienced no complications, and in the control group, complications were seen in 64 (86.5%) cases, manifested themselves in the form of adverse events from analgesics used for pain control. Originally, prior to the study, all 100% of patients in both groups expressed pain therapy dissatisfaction before consulting a vertebrologist. The unsatisfactory score proportion on the Likert scale during the treatment in the RFA group decreased to 20.5% (32), and in the pharmacotherapy group – to 28.4% (21), respectively.

Conclusion. Pulsed radiofrequency ablation of nerve roots is highly effective and safe, minimally invasive neuromodulatory method for pain treatment in cancer patients with nerve roots compression caused by the spine metastases. This method allows within a short period to reduce or decrease the severity of pain syndrome in 79.5% of patients, contributing to their physical activity increase and improving the quality of life in 77.6% of patients. Pulsed RFA of nerve roots has advantages over conservative treatment in various aspects: decrease in pain syndrome intensity, enhanced patients satisfaction with treatment results, significant pharmacological stress and its associated complications reduction, improved patients physical activity and quality of life.

Keywords: vertebral oncology, cancer pain, pharmacotherapy of pain, bone metastases, regional anesthesia, radiation therapy, percutaneous vertebroplasty, neurolysis, pulsed radiofrequency ablation, neuromodulation

For citation: Kuznetsov SF, Babkin NS, Valiev AK, Kabardaev RM, Borzov KA. Pain relief clinical efficacy using pulsed radiofrequency ablation of nerve roots in patients with spine metastatic lesions. A prospective study. *Journal of Modern Oncology*. 2024;26(4):495–503. DOI: 10.26442/18151434.2024.4.203008

(лимфомах) и саркомах также отмечается поражение позвоночника (до 3–4%) [6].

Болевой синдром, патологические переломы, неврологические расстройства, а также гиперкальциемия способствуют ухудшению качества жизни пациентов, особенно при увеличении продолжительности их жизни, что связано в первую очередь со значительными успехами лекарственной терапии диссеминированных процессов [7–9].

Высокая частота встречаемости болевого синдрома приводит к значительным финансовым, социальным и морально-этическим потерям, что представляет собой важную и актуальную проблему как с медицинской, так и с социально-экономической точки зрения [10, 11].

Ключом к эффективной противоболевой терапии является глубокое понимание патогенеза болевого синдрома. Опухоль-ассоциированный болевой синдром представлен смешанным патофизиологическим механизмом, характеризующимся чертами ноцицептивной, нейропатической и психогенной боли [12–15].

Первой линией лечения болевого синдрома является консервативная терапия (фармакотерапия). План лечения может включать применение неопиоидных анальгетиков, короткодействующих и длительнодействующих опиоидов, а также дополнительные препараты (например, антидепрессанты, антиконвульсанты и др.). Всемирная организация здравоохранения рекомендует использование трехступенчатой «лестницы анальгезии», которая является признанным стандартом и основой лечения болевого синдрома у пациентов с онкологическими заболеваниями [11, 12, 16].

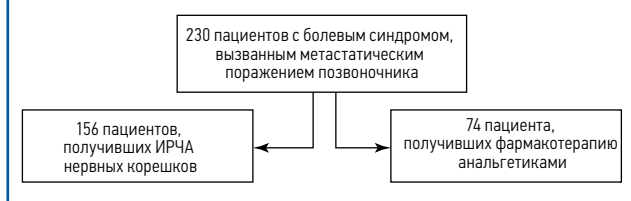
Паллиативная дистанционная лучевая терапия (ЛТ) в сочетании с различными методами лекарственного и хирургического лечения позволяет эффективно уменьшать болевой синдром и другие клинические проявления, связанные с осложнениями костных метастазов, такими как компрессия спинного мозга и периферических нервов, патологические переломы. Кроме того, она способствует обеспечению локального контроля над метастатическими очагами. Однако при выборе объема облучения при лечении костных метастазов необходимо учитывать ряд факторов: радиочувствительность опухоли, риск возникновения побочных эффектов, включая возможные осложнения при сочетании ЛТ с системным лекарственным лечением, а также характер и местоположение поражения, ожидаемую продолжительность жизни пациента [17–20].

В лечении костных метастазов помимо обычной ЛТ успешно используется радионуклидная терапия, способная снижать болевой синдром, оказывать противоопухолевое воздействие на метастатические очаги в костях и уменьшать вероятность возникновения костных осложнений, а также замедлять прогрессирование заболевания, улучшать качество жизни и увеличивать продолжительность жизни пациентов. Тем не менее радионуклидная терапия имеет определенные показания к применению и может вызывать осложнения [19, 21, 22].

Эффективность ЛТ в отношении болевого синдрома достаточно высока. Частота общего обезболивающего эффекта составляет 60–85% [19, 23, 24].

Простота и быстрота использования ЛТ с целью обезболивания не решит проблему боли, связанной с компрессией

Рис. 1. Структура исследуемой когорты пациентов.
Fig. 1. Structure of the studied patient cohort.



нервных структур костными отломками и выраженным сагитальным дисбалансом позвоночника. В подобных ситуациях требуется хирургическое лечение [25, 26].

Важно отметить, что хирургические вмешательства, направленные на восстановление биомеханики позвоночника и декомпрессию спинного мозга, характеризуются высоким риском осложнений и требуют длительного периода реабилитации пациентов, что влечет за собой значительные экономические издержки. Поэтому стратегия лечения все больше ориентируется на применение минимально инвазивных методов, включая такие методики, как чрескожная транспедикулярная фиксация (ЧТПФ) и вертебропластика – ВП (кифопластика) [27–29]. Перечисленные процедуры способствуют быстрому восстановлению структуры и функции позвоночника с последующим регрессом болевого синдрома у пациентов с опухолевым поражением позвоночника. Восстановление стабильности позвоночника и ранняя мобилизация онкологических пациентов позволяют эффективнее проводить дальнейшее противоопухолевое лечение [29, 30].

В случае неэффективности консервативной терапии боли следующим этапом рекомендуется применение инвазивных методик, которые делятся на минимально инвазивные методы, такие как нейромодуляция и нейростимуляция, а также деструктивные операции, включающие процедуры денервации, в числе которых выделяются симпатэктомия, деструкция входной зоны задних корешков (DREZ), хордотомия [31–35].

Литературные данные свидетельствуют, что применение нейродеструктивных вмешательств в качестве альтернативных вариантов анальгезии для онкологических больных с рефрактерным болевым синдромом ограничены по показаниям и сопровождаются высокими рисками осложнений, вплоть до летальных исходов [36]. Поэтому хирурги рассматривают применение малоинвазивных нейромодулирующих вмешательств для лечения боли, в частности импульсную радиочастотную абляцию (ИРЧА) нервных структур [16, 37, 38].

ИРЧА нервных структур широко применяется в мире уже более 20 лет как метод лечения боли, в основе которого лежит ультразвуковое воздействие тока высокой частоты на безмиелиновые нервные волокна с моделированием прохождения болевого импульса. Ее эффективность и безопасность (по сравнению с другими методами хирургического лечения) описана во многих исследованиях [33, 39–42].

Несмотря на это, многие врачи ввиду простоты и удобства предпочитают длительное консервативное лечение болевого синдрома, не обеспечивающее достаточного облегчения, и не используют методы нейромодуляции. Важно отметить, что за последние десятилетия появление новых противоопухолевых и иммунотерапевтических препаратов, усовершенствование хирургических и радиотерапевтических технологий, а также диагностических методов привели к увеличению продолжительности жизни пациентов с метастатическим заболеванием, что вызвало рост числа онкологических пациентов, страдающих от болевого синдрома. Эти пациенты требуют комбинированного подхода для обеспечения адекватного облегчения боли и улучшения качества жизни. В связи с этим возрастает актуальность поиска и применения новых эффективных методов лечения для облегчения боли и повышения качества жизни у данной группы больных в клинической практике.

Цель исследования – оценить анальгетическую эффективность и безопасность метода ИРЧА нервных корешков спинного мозга, ее влияние на общесоматический и функциональный статус пациента и количество используемых анальгетиков у больных с метастатическим поражением позвоночника.

Материалы и методы

В клинической проспективной работе проводился анализ данных 230 пациентов с болевым синдромом, связанным с метастатическим поражением позвоночника. Все они получали лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» в 2020–2023 гг. на базе отделения опухолей костей и мягких тканей №1 (вертебральной онкологии). Участников распределили на 2 группы в зависимости от вида противоболевой терапии (рис. 1).

В основную группу включены 156 пациентов, которым проведена радиочастотная термоабляция нервных корешков в целях облегчения боли. Среди них – 69 мужчин и 87 женщин. Контрольная группа, которая получала только консервативную терапию, включала 74 пациента – 30 мужчин и 44 женщины. Средний возраст пациентов на момент обращения к вертебрологу составил 57 лет (от 24 до 85 лет).

В табл. 1 представлено распределение пациентов по изучаемым характеристикам до проведения манипуляции, причем значимых различий между группами не обнаружено. Большинство пациентов имели метастатическое поражение позвоночника (81,8%) при: раке молочной железы (25,7%), желудочно-кишечного тракта – ЖКТ (13,0%), легких (11,3%), почек (8,3%) и заболеваниях онкогематологического профиля (14,8%). Высококочувствительные к противоопухолевой терапии формы рака преобладали как в основной (73,5%), так и в контрольной (86,5%) группах.

Из 230 пациентов 157 (68,3%) оказались неспособны поддерживать нормальную ежедневную активность или выполнять активную работу, что составило 70% по шкале Карновского.

Выраженный болевой синдром (NRS 7–10) составляет 70,4% в основной группе, а в контрольной – 51,0%.

Средние значения длительности болевого синдрома составляют $4,94 \pm 1,04$ нед в основной группе, а в контрольной – $6,96 \pm 3,87$ нед.

При анализе предшествующего локального лечения позвоночника выявлено, что у 74,3% больных контрольной группы отсутствовали какие-либо варианты локального лечения позвоночника, а у больных основной группы встречались в 53,2%.

Все больные прошли клиническое и лабораторно-рентгенологическое обследование, подтверждающие стабильное состояние пациента.

В ходе исследования пациенты принимали анальгетики, перечень которых ограничен следующими препаратами: кетопрофен в дозе до 300 мг/сут; диклофенак в дозе до 150 мг/сут; нимесулид в дозе до 200 мг/сут; трамадол в дозе до 400 мг/сут; сильные опиоиды в дозе, эквивалентной не более 120 мг морфина перорально, а также прегабалин в дозе до 300 мг/сут при наличии у пациентов нейропатического компонента боли.

Критерии включения:

- мужчины и женщины в возрасте от 18 до 85 лет с болевым синдромом на фоне метастатического поражения позвоночника;
- общее состояние онкологического больного по шкале Карновского ≥ 50 и ECOG ≤ 2 ;
- наличие метастатического поражения позвоночника любой локализации с деструкцией позвонка или мягкотканой компрессией нервных корешков / спинного мозга (позвонков от C₁ до C₀), фиксированный по данным компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) позвоночника;
- подтвержденный онкологический диагноз по данным патоморфологического исследования;
- пациенты с болевым синдромом, которым невозможно проведение декомпрессивной ламинэктомии, ЧТПФ, ВП и ЛТ;
- пациенты с болевым синдромом после проведенного вмешательства по восстановлению опороспособности позвоночника или постлучевым болевым синдромом;

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп пациентов Table 1. Characteristics of the study groups of patients					
Параметры		Общая (n=230)	1-я группа (n=156)	2-я группа (n=74)	p-value
Возраст, лет		59,5 [18,0; 83,0]	60,0 [18,0; 83,0]	57,0 [24,0; 78,0]	0,221
Пол, абс. (%)	Мужчины	99 (43,0)	69 (44,2)	30 (40,5)	0,700
	Женщины	131 (57,0)	87 (55,8)	44 (59,5)	
Диагноз, абс. (%)	Первичный	41 (17,8)	15 (9,62)	26 (35,1)	<0,001
	Метастатический	189 (81,8)	141 (90,4)	48 (64,9)	
Морфология, абс. (%)	Мтс рака молочной железы	59 (25,7)	37 (23,7)	22 (29,7)	0,002
	Мтс рака почки	19 (8,26)	11 (7,05)	8 (10,8)	
	Мтс рака легких	26 (11,3)	20 (12,8)	6 (8,11)	
	Онкогематологическое заболевание	34 (14,8)	16 (10,3)	18 (24,3)	
	Мтс рака ЖКТ	30 (13,0)	23 (14,7)	7 (9,46)	
	Мтс опухолей репродуктивной системы у женщин	5 (2,17)	3 (1,92)	2 (2,70)	
	Мтс опухолей репродуктивной системы у мужчин	10 (4,35)	7 (4,49)	3 (4,05)	
	Мтс опухолей костей и мягких тканей	23 (10,0)	17 (10,9)	6 (8,11)	
	Другие опухоли	28 (12,2)	26 (16,7)	2 (2,70)	
	Чувствительность к лекарственной терапии, абс. (%)	Высокая	179 (77,8)	115 (73,7)	
Умеренная		19 (8,26)	16 (10,3)	3 (4,05)	
Слабая/Нечувствительные		32 (13,9)	25 (16,0)	7 (9,46)	
Индекс Карновского, абс. (%)	80%	52 (22,6)	46 (29,5)	6 (8,11)	<0,001
	70%	157 (68,3)	101 (64,7)	56 (75,7)	
	60%	21 (9,13)	9 (5,77)	12 (16,2)	
NRS		7,00 [4,00; 10,0]	7,00 [4,00; 10,0]	7,00 [5,00; 9,00]	0,028
Интенсивность боли, абс. (%)	Сильная (NRS – 7–10 баллов)	102 (64,2)	76 (70,4)	26 (51,0)	0,028
	Умеренная (NRS – 4–6 баллов)	57 (35,8)	32 (29,6)	25 (49,0)	
Длительность болевого синдрома, нед		5,59±2,53	4,94±1,04	6,96±3,87	<0,001
Шкала Watkins, абс. (%)	1 балл	3 (1,30)	0 (0,00)	3 (4,05)	0,002
	2 балла	67 (29,1)	37 (23,7)	30 (40,5)	
	3 балла	108 (47,0)	79 (50,6)	29 (39,2)	
	4 балла	52 (22,6)	40 (25,6)	12 (16,2)	
Неврологический статус по шкале Frankel, абс. (%)	Е	179 (77,8)	121 (77,6)	58 (78,4)	0,002
	Д	51 (22,2)	35 (22,4)	16 (21,6)	
Предшествующее локальное лечение на позвоночнике, абс. (%)	Отсутствует	138 (60,0)	83 (53,2)	55 (74,3)	0,002
	ВП	24 (10,4)	13 (8,33)	11 (14,9)	
	ЛТ	39 (17,0)	35 (22,4)	4 (5,41)	
	ЧТПФ / Декомпрессивная ламинэктомия	2 (0,87)	2 (1,28)	0 (0,00)	
	РЧА	16 (6,96)	16 (10,3)	0 (0,00)	
	ВП+ЛТ	9 (3,91)	5 (3,21)	4 (5,41)	
	ЛТ+ ЧТПФ / Декомпрессивная ламинэктомия	2 (0,87)	2 (1,28)	0 (0,00)	
Примечание. Мтс – метастазы.					

- пациенты, ответившие на блокаду нервного корешка смесью (1:1) 2 мг/мл ропивакаина + 4 мг/мл дексаметазона 50% снижением интенсивности боли.
- Критерии исключения:
- общее состояние онкологического больного по шкале Карновского ≤ 40 и ECOG ≥ 3 ;
 - грубый неврологический дефицит (пара- или тетраплегия);
 - ожидаемая продолжительность жизни меньше 3 мес;
 - пациенты с болевым синдромом, связанным с механической нестабильностью или компрессией спинного мозга, и имеющие показания к ЛТ не включены в исследование;
 - бурное прогрессирование онкологического заболевания на фоне противоопухолевой терапии.

- Исследование включало следующие периоды.
- Первый (скрининговый) период – 7 сут до начала терапии/вмешательства.
 - Второй период – 1-е сутки после начала терапии/вмешательства.
 - Третий период – 10-е сутки после начала терапии/вмешательства.
 - Четвертый период – 30-е сутки после начала терапии/вмешательства.
 - Пятый период – 90-е сутки после начала терапии/вмешательства.
- Общая продолжительность исследования для пациента составила 90 дней.

Первичная конечная точка эффективности: снижение интенсивности болевого синдрома по 10-балльной цифровой рейтинговой шкале (NRS) и шкале объективной оценки болевого синдрома по количеству принимаемых анальгезирующих препаратов (Watkins scale) и улучшение общесоматического и функционального статуса по индексу Карновского. Положительным результатом исследования считается снижение по NRS на 50%, и/или снижение по шкале Watkins минимум на 1 балл, и/или повышение индекса Карновского на 1 балл от исходных значений в течение наблюдаемого периода.

Значимым условием (тестом) для включения пациента в группу ИРЧА являлось получение анальгетического ответа на блокаду нервного корешка смесью лидокаина и дексаметазона. Если боль после блокады уменьшалась на 50% в течение первых 24 ч, то реакция на тест считалась положительной, после чего пациента допускали к основному этапу лечения – ИРЧА нервного корешка.

Шкала Watkins представляет собой опросник для определения экономического и функционального статуса, а также объективной оценки болевого синдрома по количеству принимаемых анальгезирующих препаратов [43–45].

Оценка основных исходов проводилась на всех периодах наблюдения при телефонном опросе, по электронной почте или при амбулаторном визите после выполнения процедуры или начала терапии.

Дополнительные конечные точки. Проводился анализ динамики исследуемых исходов, а также осложнений ИРЧА / фармакотерапии боли на всех периодах наблюдения. Учитывались и анализировались следующие показатели: возраст, пол, первичный и патоморфологический диагноз, наличие предшествующего лечения по поводу метастатического поражения позвоночника, неврологического дефицита и длительность болевого синдрома перед вмешательством для определения факторов, влияющих на положительный результат ИРЧА. Определялся показатель удовлетворенности обезболивающей терапией по шкале Лайкерта по результатам ответов «да» или «нет» на вопрос, удовлетворен ли пациент лечением.

Описание вмешательства. Все манипуляции проводились одним исследователем в стерильных условиях под контролем КТ, в положении больного лежа на животе под местной анестезией. Для радиочастотной обработки использовались генератор G4 компании Boston Scientific (США), который имеет большой цифровой дисплей для контроля напряжения, импеданса, силы тока и температуры в зоне деструкции, а также наличие режима стимуляции позволяет убедиться в правильности положения электродов; электроды 120 мм и канюли с рабочей частью 5 мм.

Во всех отделах позвоночника применялся трансфораминальный доступ к спинальному ганглию с предварительной разметкой. После проведения местной анестезии 1% раствором лидокаина канюлю 20G продвигается в безопасную зону межпозвонкового отверстия. Проводилась аспирационная проба на кровь и цереброспинальную жидкость. Для исключения повреждения дурального мешка и внутрисосудистого расположения рабочей части канюли вводилось 0,5–1,0 мл раствора йогексола (350 мг/мл) с контрольным КТ-исследованием. Для предотвращения двигательного дефицита проводили тестирование в сенсорном (частота – 50 Гц, импульс – 1 мс, напряжение – 0,4–0,6 В) и моторном (частота – 2 Гц, импульс – 1 мс, напряжение – 0,8–1,2 В) режимах. Во время тестирования пациент отмечал парестезии в соответствующем дерматоме, двигательная активность отсутствовала. Это служило показателем корректного расположения электрода. Затем проводили лечебное радиочастотное воздействие в пульсовом режиме. Выполняли две серии продолжительностью 240 с каждая, во время которых температура кончика электрода не должна превышать 42°C. Импульсы частотой 500 кГц, длительность каждого – 2 мс.

Операцию заканчивали удалением электродов с канюлями с предварительным введением лекарственной смеси, в состав которой входит 4 мг дексаметазона и 2,0 мл 0,25% раствора лидокаина. По завершении манипуляции на 4–6 ч накладывалась асептическая повязка.

Период послеоперационного наблюдения с применением строгого постельного режима продолжался до 1 ч и включал в себя оценку состояния сознания, мониторинг витальных функций, а также наблюдение за динамикой неврологического статуса.

Статистическая обработка. Для статистической обработки данных разработан кодификатор, позволяющий структурировать информацию, которая внесена в базу данных на основе программы Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corporation, 2010).

При анализе результатов исследований мы применили как параметрические, так и непараметрические методы статистики, а также стандартные встроенные функции для проведения статистической обработки. Для описания распределения изучаемых показателей использовались метрики, включая среднее значение, стандартное отклонение, медиану, а также минимальное и максимальное значения.

Количественные данные, не подчиняющиеся нормальному закону распределения, описывали с помощью медианы и оценивали по критерию Шапиро–Уилка. Сравнение независимых показателей проводили по критерию Манна–Уитни. Достоверность различий качественных показателей между группами определяли с помощью критерия χ^2 Пирсона. Полученные данные обработаны следующие пакетами программного обеспечения:

- Statistica ver. 12 (Stat Soft. Inc., Tulsa OK, USA);
- IBM SPSS Statistics for Windows, версия 20.0 (IBM Corp. Released 2011);
- RStudio, версия 4.3.3 (The R Foundation for statistical computing platform, 2024).

Результаты

Оценка эффективности терапии в основной и контрольной группах определялась на основании оценки боли (NRS и Watkins scale) и общесоматического статуса (индекс Карновского) в динамике.

В группе ИРЧА у 124 (79,5%) больных из 156 терапия оказалась эффективной в виде снижения NRS как минимум на 50% и снижения как минимум на 1 балл по Watkins scale. Функциональный статус улучшился как минимум на 10% по индексу Карновского у 121 (77,6%) больного.

В контрольной группе эффективность фармакотерапии на основании NRS достигнута у 65 (87,8%) пациентов из 74, а обшей соматический статус – у 60 (81,1%) пациентов.

На рис. 2, 3 представлена динамика болевого синдрома в основной и контрольной группах до процедуры / начала терапии (I период), на 1 (II период), 10 (III период), 30 (IV период) и 90-е (V период) сутки после процедуры / начала терапии.

Как видно на рис. 2, 3, максимальный обезболивающий эффект применения ИРЧА нервного корешка по сравнению с фармакотерапией боли достигается на 10-е сутки после процедуры с последующим незначительным усилением обезболивания на 30-е сутки наблюдения. Данный эффект сохраняется с 30 до 90 сут без динамики. Уровень статистической значимости составил $p < 0,001$.

Достижением нашего лечения явилось отсутствие осложнений у 153 (98,01%) больных, в то время как в контрольной группе осложнения отмечены в 64 (86,5%) случаях, что вызвано головокружениями от приема опиоидов у 23 (31,1%) пациентов и нарушениями, связанными с ЖКТ (боли в животе – 32, 43,2%; запоры – 9, 12,2%), а также постоянным нарастанием применяемых доз анальгетиков для снятия болевого синдрома.

Общая удовлетворенность лечением оценивалась по результатам ответов «да» или «нет» на вопрос, удовлетворен ли пациент лечением, который задавали до начала терапии/вмешательства (I период) и на 90-е сутки после начала терапии/вмешательства (V период). В основной группе 32 (20,5%) пациента отмечали неудовлетворенность от проведенного лечения на 90-е сутки ввиду отсутствия обезболивающего эффекта, а в контрольной группе – 21 (28,4%) пациент по причине

Рис. 2. NRS в основной и контрольной группах на I, II, III, IV и V период наблюдения.
Fig. 2. NRS in the main and control groups at the I, II, III, IV, and V observation periods.

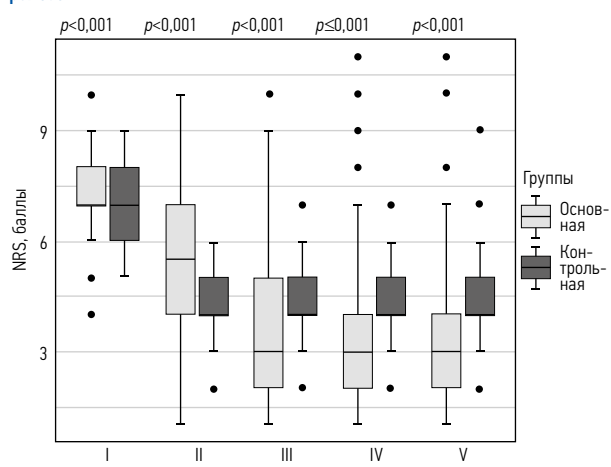
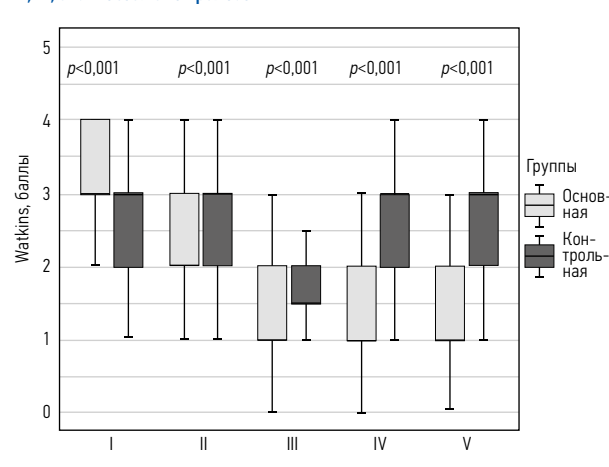


Рис. 3. Динамика потребления анальгетика в основной и контрольной группах на I, II, III, IV и V период наблюдения.
Fig. 3. Trends of analgesic consumption in the main and control groups at the I, II, III, IV, and V observation periods.



отсутствия обезболивающего эффекта и наличия осложнений. При этом в обеих группах все пациенты отмечали неудовлетворенность обезболиванием до обращения к вертебрологу.

Клинический пример 1

Пациент М., 65 лет. Диагноз «рак правой почки, метастазы в легких, костях; pT2N2M1. Состояние в процессе иммунотерапии и терапии остеомодулирующими препаратами с 2023 г. Патологический перелом L_{IV}-позвонка с компрессией нервного корешка слева. Болевой синдром».

Из анамнеза известно, что в течение 6 мес беспокоила боль в поясничном отделе позвоночника в покое, усилившаяся в последние 2 мес. По месту жительства диагностирована литическая деструкция заднего комплекса L_{IV}-позвонка слева с компрессией нервного корешка. При дальнейшем обследовании выявлены рак правой почки, метастазы в легкие, кости скелета. По месту жительства проведен онкологический консилиум, где назначены иммунотерапия + бисфосфонаты. Пациент направлен в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» для решения вопроса адекватного контроля боли в позвоночнике.

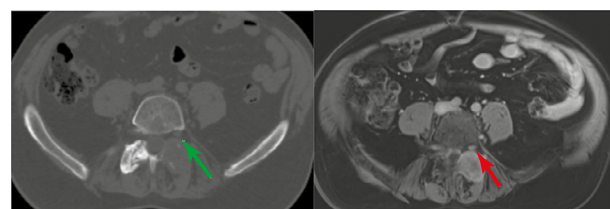
Общее состояние пациента по шкале Карновского – 70%, интенсивность боли по шкале NRS – 7 баллов, по шкале Watkins – 3 балла (несистематический прием сильнодействующих анальгетиков). Отсутствие неврологического дефицита (оценка по шкале Frankel – E) и механической нестабильности позвоночно-двигательного сегмента (оценка по шкале SINS – 7 баллов). Принимал трамадол 400 мг/сут в сочетании с высокими дозами нестероидных противовоспалительных препаратов. Отмечал заторможенность и опиоид-индуцированные запоры при приеме трамадола. Прием кеторолака прекратил из-за гастродуоденита.

На рис. 4 представлены обследования КТ и МРТ поясничного отдела позвоночника до начала лечения.

На многопрофильном консилиуме с участием вертебролога, лучевого терапевта, невролога и химиотерапевта в связи с морфологической формой первичной опухоли (светлоклеточный рак почки), распространенностью опухолевого поражения, метастатическим поражением позвонка с мягкой тканью компрессией нервного корешка, а также положительной диагностической блокадой в виде снижения NRS на 50% и сокращением потребления анальгетика на 1 балл по шкале Watkins принято решение о выполнении ИРЧА нервного корешка.

Под контролем КТ выполнена ИРЧА нервного корешка слева на уровне L_{IV}-позвонка. Положение кончика электрода подтверждено КТ-визуализацией, сопротивлением ткани (R=400 Ом) и тестом сенсорной (0,8 V) и моторной (1,4 V) стимуляции. Длительность пульсового режима составил 240 с при температуре 42°C. Процедуру завершали введением

Рис. 4. КТ и МРТ поясничного отдела позвоночника больного М. в аксиальном срезе до лечения (стрелками указана компрессия нервного корешка).
Fig. 4. Axial view of CT and MRI of the lumbar spine of the patient M. before treatment (arrows indicate compression of the nerve root).



лекарственной смеси, в состав которой входит 4 мг дексаметазона и 2,0 мл 0,25% раствора лидокаина. Осложнений не выявлено.

Пациент активизирован через 60 мин после ИРЧА. На 1-е сутки после процедуры отмечен регресс болевого синдрома по шкале NRS с 7 до 3 баллов, по шкале Watkins – с 3 до 1 балла. Эффект обезболивания сохранялся в течение 3 мес наблюдения, с 1-х суток прекратил полностью прием нестероидных противовоспалительных препаратов, дозу трамадола постепенно уменьшал до полной отмены в течение 12 дней.

Клинический пример 2

Пациентка Н., 54 года. Диагноз «рак правой молочной железы pT2N0M0 II. Состояние после комбинированного лечения в 2018 г. Прогрессирование в 2023 г.: метастазы в кости. Состояние в процессе лекарственной терапии. Патологический перелом L_I-позвонка с компрессией нервного корешка справа. Болевой синдром».

Со слов больной, около 5 мес отмечает постоянные боли в пояснице, купируемые нерегулярным приемом трамадола 100 мг/сут. По месту жительства провели обследование и выявили метастатическое поражение костей скелета. Онкологический консилиум назначил ингибиторы ароматазы + ингибиторы CDK4/6 + бисфосфонаты. В связи с болевым синдромом в позвоночнике направлена на консультацию к вертебрологу в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина».

Общее состояние пациентки по шкале Карновского – 80%, интенсивность боли по шкале NRS – 6 баллов, по шкале Watkins – 3 балла (несистематический прием сильнодействующих анальгетиков). Отсутствие неврологического дефицита (оценка по шкале Frankel – E) и механической нестабильности позвоночно-двигательного сегмента (оценка по шкале SINS – 7 баллов).

По данным КТ и МРТ поясничного отдела позвоночника определяется очаг литической деструкции в теле правой половины позвонка L_I, заполняющий правую половину тела

с переходом на правую боковую дужку, с компрессией корешка L₁ справа (рис. 5).

С использованием КТ-навигации проведена РЧА нервного корешка справа на уровне L₁-позвонок в импульсном режиме, длительность 240 с при температуре 42°C. Тест сенсорной и моторной стимуляции составил 0,6 и 1,2 V. После удаления электрода введена лекарственная смесь (4 мг дексаметазона и 2,0 мл 0,25% раствора лидокаина) в зону нервного корешка.

На 1-е сутки после процедуры пациентка отметила снижение болевого синдрома по шкале NRS с 6 до 2 баллов, по шкале Watkins – с 3 до 1 балла. Эффект обезболивания сохранялся в течение 3 мес наблюдения. Осложнений не наблюдалось.

Обсуждение

Болевые синдромы, связанные с метастатическим поражением костной системы, являются тяжелыми и рефрактерными даже к использованию высоких доз опиоидных анальгетиков [43]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения около 20% пациентов имеют фармакорезистентный болевой синдром при адекватно проводимой консервативной терапии [44].

Метастазы в костях, особенно в позвоночнике, сопровождаются интенсивной болью, что может привести к снижению качества жизни [46–50].

Импульсное радиочастотное воздействие – это нейромодуляция, которая воздействует на нервную ткань мишени электромагнитными полями, генерируемыми аппаратом РЧА, и посылает короткие импульсы тока высокой частоты для облегчения боли. Метод ИРЧА является прерывистым с частотой импульсов 2 Гц и током 300–500 кГц. Его подают с коротким интервалом в 20 мс, а затем с перерывами в течение 480 мс, чтобы выделяемое тепло рассеивалось, а получаемая температура не превышала 42°C. Следовательно, ИРЧА вызывает только стойкую нейромодуляцию и не оказывает разрушительного эффекта, как при постоянной радиочастотной термоабляции [51–54].

По данным различных авторов, точкой приложения для ИРЧА служит не только спинномозговой ганглий, но и периферический нерв, что обеспечивает значительное облегчение боли на срок от 2 до 6 мес [55–57]. Исследования на животных подтверждают антиноцицептивные эффекты ИРЧА спинномозгового ганглия [14, 58, 59].

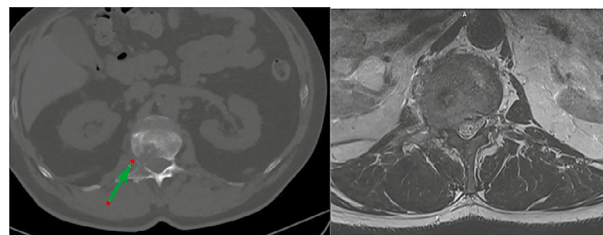
Импульсы тока, воздействующие на спинальный ганглий, вызывают ингибирование волн возбуждения С-волокон и усиление норадренергических и серотонинергических нисходящих путей подавления боли [13, 60].

Многие рандомизированные экспериментальные исследования показали, что импульсное радиочастотное воздействие может ингибировать ноцицептивно-индуцированное высвобождение возбуждающих нейротрансмиттеров [61], снизить экспрессию пептида, связанного с геном кальцитонина (CGRP) в спинномозговом ганглии [61], ингибировать экспрессию рецептора ионного канала 3, управляемого лигандом P2X в спинномозговом ганглии и задних рогах спинного мозга [62] и уменьшать экспрессию периферических провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли α и интерлейкин-6) и β -катенина в спинном мозге [63, 64]. В то же время импульсный ток может усиливать регуляцию транскрипции и трансляции GDNF [65, 66], повышать регуляцию GABA-B-R1, Na/K-АТФазы и экспрессии гена 5-HT3r [65], увеличивать ацетилирование гистонов и экспрессию гена котранспортера хлорида калия 2 (KCC2) и частично восстанавливают GABA синаптическую функцию [67].

Данное исследование и ряд других, посвященных ИРЧА нервного корешка с целью обезболивания, показывают низкий уровень осложнений, который составляет до 3% [68–70].

Важно отметить, что ИРЧА направлена на облегчение боли, вызванной компрессией нервных корешков спинного мозга, однако при механической нестабильности сегмента позвоночно-двигательного аппарата, особенно при литических поражениях, сохраняется риск дальнейших переломов

Рис. 5. КТ и МРТ поясничного отдела позвоночника больной Н. в аксиальном срезе до лечения (стрелкой указана компрессия нервного корешка).
Fig. 5. Axial view of CT and MRI of the lumbar spine of the patient N. before treatment (arrow indicates compression of the nerve root).



и спинномозгового сдавления, требующих ортопедического вмешательства.

Систематический обзор и метаанализ комбинированного мультимодального лечения пациентов с метастатическим поражением позвоночника при сочетании методов, таких как РЧА опухолевой ткани, чрескожная аугментация позвоночника и дистанционная ЛТ, показывают значительный клинический эффект, проявленный в снижении болевого синдрома и улучшении качества жизни, особенно в краткосрочной перспективе [70].

Несмотря на это, комбинация ЛТ, чрескожной аугментации и ИРЧА нервных корешков для лечения болевого синдрома, обусловленного метастатическим поражением позвоночника, не представлена в литературе, что является «объектом» для будущих исследований.

Заключение

В течение последних десятилетий появление новых иммуноонкологических препаратов, усовершенствование технологий хирургического лечения и радиотерапии, а также диагностики привели к увеличению продолжительности жизни у пациентов с диссеминированными формами онкологического заболевания. Это привело к увеличению числа онкологических больных, страдающих от боли, вызванной метастатическим поражением позвоночника, и в результате – к необходимости разработки комбинированного подхода к эффективному обезболиванию и улучшению качества их жизни.

Вместе с увеличением числа таких пациентов возрастает потребность в поиске и использовании новых эффективных методов лечения для облегчения болевого синдрома и повышения качества их жизни. ИРЧА нервных корешков представляет собой безопасный малоинвазивный нейромодулирующий метод лечения боли у онкологических пациентов с компрессией нервных корешков, вызванной метастазами в позвоночнике. Этот метод позволяет в короткие сроки снизить или уменьшить выраженность болевого синдрома у 79,5% больных, что способствует повышению их физической активности и улучшает качество жизни у 77,6% пациентов. Проведенный сравнительный анализ результатов показал, что ИРЧА нервных корешков имеет преимущества по сравнению с консервативным лечением в различных аспектах: снижение интенсивности болевого синдрома, повышение удовлетворенности пациентов результатами лечения, существенное уменьшение фармакологической нагрузки и связанных с ней осложнений, улучшение физической активности и качества жизни пациентов.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Соответствие принципам этики. Все пациенты участвовали в исследовании после подписания информированного согласия, одобрения этического комитета и утверждения диссертационной работы на заседании ученого совета в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» (выписка из протокола №5 заседания ученого совета в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» от 05.06.2021). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

Compliance with the principles of ethics. All patients participated in the study after signing informed consent, approval of the ethics committee and approval of the PhD study at the meeting of the Scientific Council at the Blokhin National Medical Research Center of Oncology (extract from the minutes No. 5 of the meeting of the Scientific Council at the Blokhin National Medical Research Center of Oncology dated 05.06.2021). Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Валиев А.К. Метастатические опухоли позвоночника. Современные возможности диагностики, индивидуальное прогнозирование, персонализация лечения: дис. ... д-ра мед. наук. М. 2022 [Valiev AK. Metastaticheskiye opukholi pozvonochnika. Sovremennyye vozmozhnosti diagnostiki, individualnoye prognozirovaniye, personalizatsiya lecheniya: dis. ... d-ra med. nauk. Moscow. 2022 (in Russian)].
- Du ZY, Jie Z, Xiao-Dong T. Experts' agreement on therapy for bone metastases. *Orthop Surg.* 2010;4(2):241-53.
- Liu YH, Hu YCh, Yang XG, et al. Prognostic Factors of Ambulatory Status for Patients with Metastatic Spinal Cord Compression: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg.* 2018;116:e278-90.
- Patel P, Mehendiratta D, Bhambu V, Dalvie S. Clinical outcome of intradural extramedullary spinal cord tumors: A single-center retrospective analytical study. *Surg Neurol Int.* 2021;12.
- Yáñez ML, Miller JJ, Batchelor TT. Diagnosis and treatment of epidural metastases. *Cancer.* 2017;123(7):1106-14.
- Лечение метастатического поражения позвоночника. Клинические рекомендации. М. 2018 [Lecheniye metastaticheskogo porazheniya pozvonochnika. Klinicheskiye rekomendatsii. Moscow. 2018 (in Russian)].
- Coleman RE. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin Cancer Res.* 2006;12:20 PART 2.
- Coleman RE, Croucher PJ, Padhani AR, et al. Bone metastases. *Nat Rev Dis Prim.* 2020;6:1.
- Di Martino A, Caldaria A, De Vivo V, Denaro V. Metastatic epidural spinal cord compression. *Exp Rev Anticancer Ther.* 2016;16(11):1189-98.
- Bona LG, Geleta D, Dulla D, et al. Economic Burden of Cancer on Cancer Patients Treated at Hawassa University Comprehensive Specialized Hospital. *Cancer Control.* 2021;28.
- Косоруков В.С., Абузарова Г.Р., Захарочкина Е.Р., и др. Тафалгин – отечественный инновационный тетрапептидный препарат для подкожного введения: обзор результатов клинических исследований I и II фаз. *Опухоли головы и шеи.* 2022;12(2):89-107 [Kosorukov VS, Abuzarova GR, Zakharochkina ER, et al. Tafalgina is a Russian innovative tetrapeptide pharmaceutical for subcutaneous injection: review of the results of phase I and II clinical trials. *Head and Neck Tumors.* 2022;12(2):89-107 (in Russian)].
- Исакова М.Е. Болевой синдром в онкологии. М. 2011 [Isakova ME. Bolevoi sindrom v onkologii. Moscow. 2011 (in Russian)].
- Ткачев С.Ю., Кит О.И., Максимов А.Ю., и др. Модели болевого синдрома в экспериментальной онкологии. *Современные проблемы науки и образования.* 2020;(1):94 [Tkachev Slu, Kit OI, Maksimov Alu, et al. Modeli boleвого sindroma v eksperimentalnoi onkologii. *Sovremennyye Problemy Nauki i Obrazovaniya.* 2020;(1):94 (in Russian)].
- Burma NE, Leduc-Pessah H, Fan CY, Trang T. Animal models of chronic pain: Advances and challenges for clinical translation. *J Neurosci Res.* 2017;95(6):1242-56.
- Kuner R, Flor H. Structural plasticity and reorganisation in chronic pain. *Nat Rev Neurosci.* 2016;18(1):20-30.
- Swarm RA, Youngwerth JM, Agne JL, et al. NCCN Guidelines Version 1.2022 Adult Cancer Pain Continue NCCN Guidelines Panel Disclosures. 2022.
- Арсеньев А., Канаев С., Новиков С., и др. Стереотаксическая лучевая терапия в лечении первичных и метастатических опухолевых поражений позвоночника. *Вопросы онкологии.* 2022;4(68):413-26 [Arseniev A, Kanaev S, Novikov S, et al. Stereotaksicheskaya luchevaia terapiya v lechenii pervichnykh i metastaticheskikh opukholevykh porazheniiy pozvonochnika. *Voprosy Onkologii.* 2022;4(68):413-26 (in Russian)].
- Chow R, Hoskin P, Chan S, et al. Efficacy of multiple fraction conventional radiation therapy for painful uncomplicated bone metastases: A systematic review. *Radiother Oncol.* 2017;122(3):323-31.
- Хмелевский Е.В., Бычкова Н.М. Эффективность лучевой терапии костных метастазов рака шейки и тела матки. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2020;9(3):5-9 [Khmelevsky EV, Bychkova NM. Effectiveness of radiation therapy for bone metastases of cervical and uterine cancer. *P.A. Herzen Journal of Oncology.* 2020;9(3):5-9 (in Russian)].
- Lutz S, Balboni T, Joshua Jones J, et al. Palliative radiation therapy for bone metastases: Update of an ASTRO Evidence-Based Guideline. *Pract Radiat Oncol.* 2017;1(7):4-12.
- Абузарова Г.Р. Лечение хронической боли у онкологических пациентов. В кн.: Национальное руководство по паллиативной медицинской помощи в онкологии. Под ред. проф. А.Д. Каприна. М. 2022 [Abuzarova GR. Lechenie khronicheskoy boli u onkologicheskikh patsientov. V kn.: Natsionalnoye rukovodstvo po palliativnoy meditsinskoy pomoshchi v onkologii. Pod red. prof. AD Kaprina. Moscow. 2022 (in Russian)].
- Зырянов С.К., Затолочина К.Э. Перспективы применения радионуклидных лекарственных препаратов при лечении злокачественных новообразований в РФ. *Качественная клиническая практика.* 2018;2:51-7 [Zyryanov SK, Zatolochina KE. Perspective for use of the radionuclide drugs in the treatment of malignant tumors in Russia. *Good Clinical Practice.* 2018;2:51-7 (in Russian)].
- Chow E, Zeng L, Salvo N, et al. Update on the Systematic Review of Palliative Radiotherapy Trials for Bone Metastases. *Clin Oncol.* 2012;2(24):112-24.
- Hoskin P, Rojas A, Fidarova E, et al. IAEA randomised trial of optimal single dose radiotherapy in the treatment of painful bone metastases. *Radiother Oncol.* 2015;1(116):10-4.
- Choi D, Crockard A, Bunger C, et al. Review of metastatic spine tumour classification and indications for surgery: The consensus statement of the Global Spine Tumour Study Group. *Eur Spine J.* 2010;19(2):215-22.
- Klimo P Jr, Thompson CJ, Kestle JR, Schmidt MH. A meta-analysis of surgery versus conventional radiotherapy for the treatment of metastatic spinal epidural disease. *Neuro-Oncol.* 2005;1(7):64-76.
- Galgano M, Fridley J, Oyelese A, et al. Surgical management of spinal metastases. *Exp Rev Anticancer Ther.* 2018;18(5):463-72.
- Gumusay O, Huppert LA, Behr SC, Rugo HS. The role of percutaneous vertebral augmentation in patients with metastatic breast cancer: Literature review including report of two cases. *Breast.* 2022;63:149-56.
- Stephenson MB, Glaenger B, Malamis A. Percutaneous Minimally Invasive Techniques in the Treatment of Spinal Metastases. *Curr Treat Option Oncol.* 2016;17:11.
- Filippidis DK, Cornelis FH, Kelekis A. Interventional oncologic procedures for pain palliation. *Presse Med.* 2019;48(7-8P2):e251-6.
- Allano G, George B, Minello C, et al. Strategies for interventional therapies in cancer-related pain – a crossroad in cancer pain management. *Support Care Cancer.* 2019;27;8:3133-45.
- Бондаренко С.Ю., Гуреев А.Д., Труханова И.Г. Клинический случай применения имплантируемой спинальной порт-системы. *Казанский медицинский*

- журнал. 2020;101(2):271–4 [Bondarenko SY, Gureev AD, Trukhanov IG. Clinical case of using of implantable spinal access port system. *Kazan Medical Journal*. 2020;101(2):271–4 (in Russian)].
33. Filippiadis DK, Tselikas L, Tsitskari M, et al. Percutaneous Neurolysis for Pain Management in Oncological Patients. *CardioVasc Intervent Radiol*. 2019;42(6):791–9.
 34. Yarikov A, Kuznetsov S, Dubskikh A, et al. Modern approaches in the treatment of oncological pain: interventional treatment. *Bone and Soft Tissue Sarcomas Tumors of the Skin*. 2022;3(14):57–69.
 35. Yarikov A, Kuznetsov S, Dubskikh A, et al. Modern approaches in the treatment of oncological pain: surgical treatment. *Bone and Soft Tissue Sarcomas Tumors of the Skin*. 2023;1(15):17–27.
 36. Shepherd TM, Hoch MJ, Cohen BA, et al. Palliative CT-guided cordotomy for medically intractable pain in patients with cancer. *Am J Neuroradiol*. 2017;2(38):387–90.
 37. Arai YC, Nishihara M, Yamamoto Y, et al. Dorsal root ganglion pulsed radiofrequency for the management of intractable vertebral metastatic pain: a case series. *Pain Med*. 2015;7(16):1007–12.
 38. Fanous SN, Saleh EG, Abd Elghafar EM, Ghobrial HZ. Randomized controlled trials between dorsal root ganglion thermal radiofrequency and pulsed radiofrequency for the management of intractable metastatic back pain in thoracic vertebral body. *Br J Pain*. 2021;3(15):270–81.
 39. Wang F, Zhou Q, Xiao L, et al. A Randomized Comparative Study of Pulsed Radiofrequency Treatment With or Without Selective Nerve Root Block for Chronic Cervical Radicular Pain. *Pain Pract*. 2017;17(5):589–95.
 40. Vanila M, Singh MD. The Pain Management Best Practices Inter-Agency Task Force (Task Force). 2019.
 41. Vuka I, Marciuš T, Došenović S, et al. Efficacy and safety of pulsed radiofrequency as a method of dorsal root ganglia stimulation in patients with neuropathic pain: A systematic review. *Pain Med*. 2020;21(12):3320–43.
 42. Nishihara M, Arai YC, Yamamoto Y, et al. Randomized Trial Combinations of Low-Dose Antidepressants and Low-Dose Pregabalin as Useful Adjuvants to Opioids for Intractable. *Painful Bone Metast*. 2013;16(5):E547–52.
 43. Watkins RG, O'Brien JP, Draugelis R, Jones D. Comparisons of preoperative and post-operative MMPI data in chronic back patients. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1986;11(4):385–90. DOI:10.1097/00007632-198605000-00018
 44. Бикмуллин В.Н., Клиценко О.А., Руденко В.В. Сравнительный анализ шкал оценки экономического и функционального статуса D. Prolo и R. Watkins. *Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова*. 2015;3(7):5–10 [Bikmullin VN, Klitsenko OA, Rudenko VV. Comparative analysis of Prolo and Watkins scales evaluating economic and functional status. *Rossiiskii Neyrokhirurgicheskii Zhurnal imeni Professora AL Polenova*. 2015;3(7):5–10 (in Russian)].
 45. Гуша А.О., Юсупова А.Р. Оценка исходов хирургического лечения дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника. *Хирургия позвоночника*. 2017;14(4):85–94 [Gushcha AO, Yusupova AR. Evaluation of outcomes of surgical treatment for degenerative diseases of the spine. *Russian Journal of Spine Surgery*. 2017;14(4):85–94 (in Russian)].
 46. Carlson CL. Effectiveness of the World Health Organization cancer pain relief guidelines: An integrative review. *J Pain Res*. 2016;9:515–34.
 47. Chun EH, Kim YJ, Woo JH. Which is your choice for prolonging the analgesic duration of single-shot interscalene brachial blocks for arthroscopic shoulder surgery? intravenous dexamethasone 5mg vs. perineural dexamethasone 5mg randomized, controlled, clinical trial. *Medicine*. 2016;23(95).
 48. Ruppert LM, Reilly J. Metastatic spine oncology: Symptom-directed management. *Neuro-Oncol Pract*. 2020;7:154–61.
 49. Schneider G, Voltz R, Gaertner J. Cancer pain management and bone metastases: An update for the clinician. *Breast Care*. 2012;7(2):113–20.
 50. Steven D. Waldman Atlas of Interventional Pain Management. 2021.
 51. Waldron NH, Jones CA, Gan TJ, et al. Impact of perioperative dexamethasone on postoperative analgesia and side-effects: Systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesthesia*. 2013;110(2):191–200.
 52. Cosman ER Jr, Cosman ER Sr. Electric and Thermal Field Effects in Tissue Around Radiofrequency Electrodes. *Pain Med*. 2005;6(6):405–24.
 53. Deer TR, Azeem N. Essentials of Radiofrequency Ablation of the Spine and Joints. 2021.
 54. Podhajsky RJ, Sekiguchi Y, Kikuchi S, Myers RR. The Histologic Effects of Pulsed and Continuous Radiofrequency Lesions at 42°C to Rat Dorsal Root Ganglion and Sciatic Nerve. *Spine*. 2005;9(30):1008–13.
 55. Sluijter ME, Cosman E, Rittman I. The effects of pulsed radiofrequency field applied to the dorsal root ganglion: a preliminary report. *Pain Clin*. 1998;11:109–17.
 56. Arai YC, Nishihara M, Aono S, et al. Pulsed radiofrequency treatment within brachial plexus for the management of intractable neoplastic plexopathic pain. *J Anesthesia*. 2013;2(27):298–301.
 57. Van Boxem K, van Eerd M, Brinkhuizen T, et al. Radiofrequency and pulsed radiofrequency treatment of chronic pain syndromes: The available evidence. *Pain Pract*. 2008;5(8):385–93.
 58. Munglani R. The longer term effect of pulsed radiofrequency for neuropathic pain. *Pain*. 1999;80(1–2):437–9. DOI:10.1016/S0304-3959(98)00183-3
 59. Dowdall T, Robinson I, Meert TF. Comparison of five different rat models of peripheral nerve injury. *Pharmacol Biochem Behav*. 2005;1(80):93–108.
 60. Sandkühler J, Chen JG, Cheng G, Randić M. Low-Frequency Stimulation of Afferent A-Fibers Induces Long-Term Depression at Primary Afferent Synapses with Substantia Gelatinosa. *J Neurosci*. 1997;17(16):6483–91.
 61. Hetta DF, Mohamed AA, Abdel Eman RM, et al. Pulsed Radiofrequency of the Sacral Roots Improves the Success Rate of Superior Hypogastric Plexus Neurolysis in Controlling Pelvic and Perineal Cancer Pain. Randomized Trial. *Pain Physic*. 2020;23:149–57.
 62. Ren H, Jin H, Jia Z, et al. Pulsed radiofrequency applied to the sciatic nerve improves neuropathic pain by down-regulating the expression of calcitonin gene-related peptide in the dorsal root ganglion. *Int J Med Sci*. 2018;2(15):153–60.
 63. Fu M, Meng L, Ren H, Luo F. Pulsed radiofrequency inhibits expression of P2X3 receptors and alleviates neuropathic pain induced by chronic constriction injury in rats. *Chin Med J*. 2019;14(132):1706–12.
 64. Jiang R, Li P, Yao YX, et al. Pulsed radiofrequency to the dorsal root ganglion or the sciatic nerve reduces neuropathic pain behavior, decreases peripheral pro-inflammatory cytokines and spinal β -catenin in chronic constriction injury rats. *Regional Anesthesia Pain Med*. 2019;7(44):742–6.
 65. Vallejo R, Tilley DM, Williams J, et al. Randomized Controlled Trial Pulsed Radiofrequency Modulates Pain Regulatory Gene Expression Along the Nociceptive Pathway. *Pain Physician*. 2013;16:601–13.
 66. Hailong J, Hao R, Zipu J, et al. Pulsed radiofrequency improves neuropathic pain in chronic constriction injury rats through the upregulation of the transcription and translation levels of glial cell line-derived neurotrophic factor. *Pain Physician*. 2018;21:33–40.
 67. Jia Z, Ren H, Li Q, et al. Pulsed Radiofrequency Reduced Neuropathic Pain Behavior in Rats Associated with Upregulation of GDNF Expression. *Pain Physician*. 2016;19:49–58.
 68. Liu CK, Liao WT, Chu YC, et al. Pulsed Radiofrequency Attenuates Complete Freund's Adjuvant-Induced Epigenetic Suppression of Potassium Chloride Cotransporter 2 Expression. *Pain Med*. 2017;4(18):807–13.
 69. Choi D, Crockard A, Bungler C, et al. Review of metastatic spine tumour classification and indications for surgery: The consensus statement of the Global Spine Tumour Study Group. *Eur Spine J*. 2010;19:2:215–22.
 70. Murali N, Turmezei T, Bhatti S, et al. What is the effectiveness of radiofrequency ablation in the management of patients with spinal metastases? A systematic review and meta-analysis. *J Orthopaed Surg Res*. 2021;16:1.

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.08.2024

Статья принята к печати / The article accepted for publication: 07.12.2024

Изатуксимаб-содержащие схемы для лечения пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой. Обзор литературы и клиническое наблюдение

М.В. Соловьева[✉], М.В. Соловьев, А.М. Ковригина, Л.П. Менделеева

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Множественная миелома (ММ) – злокачественное клональное лимфопролиферативное заболевание. За последние несколько десятилетий произошел прорыв в лечении ММ в связи с внедрением высокодозных методик и новейших препаратов с биологическим механизмом действия. В настоящее время продолжают трансформироваться подходы к терапии больных – как кандидатов, так и не кандидатов на трансплантацию аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). Изатуксимаб является моноклональным антителом иммуноглобулина (Ig)Gκ к CD38, которое обладает противоопухолевой активностью посредством нескольких механизмов действия. Эффективность добавления изатуксимаба к трехкомпонентным режимам у больных ММ изучали в нескольких рандомизированных исследованиях. Проведен анализ литературы, посвященной применению изатуксимаб-содержащих схем индукционной терапии ММ. Представлен собственный опыт применения схемы Isa-VRd у пациентки с ММ, не являющейся кандидатом на ауто-ТГСК. Пациентка 72 лет поступила в ФГБУ «НМИЦ гематологии» в сентябре 2024 г. с подозрением на парапротеинемический гемобластоз. Заболела остро, в августе 2024 г. появились признаки азотемии. Полный спектр лабораторных и инструментальных методов исследования позволил диагностировать симптоматическую ММ, протекающую с острым почечным повреждением. Учитывая возраст, сопутствующую патологию, пациентку не рассматривали в качестве кандидата на проведение высокодозной химиотерапии с ауто-ТГСК. Пациентке инициирована четырехкомпонентная терапия по схеме Isa-VRd. Уже после 1-го курса достигнуты очень хорошая частичная ремиссия, частичный почечный ответ. Лечение продолжено, в настоящее время проводится 3-й курс.

Ключевые слова: впервые диагностированная множественная миелома, моноклональное антитело изатуксимаб, не кандидат на трансплантацию аутологичных гемопоэтических стволовых клеток, четырехкомпонентные режимы

Для цитирования: Соловьева М.В., Соловьев М.В., Ковригина А.М., Менделеева Л.П. Изатуксимаб-содержащие схемы для лечения пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой. Обзор литературы и клиническое наблюдение. Современная Онкология. 2024;26(4):505–508. DOI: 10.26442/18151434.2024.4.203086

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

Множественная миелома (ММ) – злокачественное клональное лимфопролиферативное заболевание, субстратом которого является опухолевая плазматическая клетка. Многообразие симптомов ММ обусловлено инфильтрацией костного мозга (КМ) плазматическими клетками, приводящей к поражению органов-мишеней и развитию симптомокомплекса CRAB, секречией опухолевыми клетками патологического белка – парапротеина, резким снижением выработки поликлональных иммуноглобулинов (Ig). ММ – вторая по распространенности опухоль системы крови, которая встречается в 13% случаев всех гемобластозов [1]. Заболевают ММ преимущественно люди старшей возрастной группы (медиана возраста на момент диагностики – 69 лет), менее 5% пациентов составляют лица моложе 40 лет [2]. При диагностике симптоматической ММ необходимо немедленно начать специфическую системную противоопухолевую терапию. Выбор схемы лечения зависит от того, является ли пациент кандидатом на высокодозную химиотерапию с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). Соматически

сохранного пациента до 65–70 лет без тяжелой сопутствующей патологии целесообразно рассматривать в качестве кандидата на ауто-ТГСК. Цель лечения таких больных – достижение максимально глубокого противоопухолевого эффекта в короткие сроки. Если же пациент относится к старшей возрастной группе и у него присутствует коморбидность, то высокодозное лечение не показано. Целью терапии не кандидатов на ауто-ТГСК являются редукция опухолевой массы для уменьшения клинических проявлений болезни, минимизация токсических осложнений терапии, сохранение качества жизни.

За последние несколько десятилетий произошел прорыв в лечении ММ в связи с внедрением высокодозных методик и новейших препаратов с биологическим механизмом действия [3]. В настоящее время продолжают трансформироваться подходы к терапии больных – как кандидатов, так и не кандидатов на ауто-ТГСК. Хорошо зарекомендовали себя моноклональные антитела, которые в составе триплетов и квадриплетов внедрены уже в терапию 1-й линии ММ. Так, согласно Европейским рекомендациям (EHA-ESMO 2021) предпочтительными режимами индукционной терапии не кандидатов на

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Соловьева Майя Валерьевна – канд. мед. наук, зав. отд.-нием дневного стационара гематологии и химиотерапии плазмноклеточных опухолей ФГБУ «НМИЦ гематологии». E-mail: solomaiia@yandex.ru

Соловьев Максим Валерьевич – канд. мед. наук, зав. отд.-нием гематологии и химиотерапии парапротеинемических гемобластозов с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «НМИЦ гематологии»

Ковригина Алла Михайловна – д-р биол. наук, зав. патологоанатомическим отд.-нием ФГБУ «НМИЦ гематологии»

Менделеева Лариса Павловна – д-р мед. наук, проф., рук. управления по научной и образовательной работе, зав. отд. химиотерапии парапротеинемических гемобластозов ФГБУ «НМИЦ гематологии»

[✉]Maiia V. Soloveva – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center for Hematology. E-mail: solomaiia@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4142-171X

Maxim V. Solovev – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center for Hematology. ORCID: 0000-0002-7944-6202

Alla M. Kovrigina – D. Sci. (Biol.), National Medical Research Center for Hematology. ORCID: 0000-0002-1082-8659

Larisa P. Mendeleeva – D. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Hematology. ORCID: 0000-0002-4966-8146

Isatuximab-containing regimens for the treatment of patients with newly diagnosed multiple myeloma: A literature review and a clinical case

Maiia V. Soloveva✉, Maxim V. Solovov, Alla M. Kovrigina, Larisa P. Mendeleeva

National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Abstract

Multiple myeloma (MM) is a malignant clonal lymphoproliferative disease. Over the past few decades, there has been a breakthrough in the treatment of MM due to the introduction of high-dose therapies and innovative biological agents. Currently, approaches to therapy of both candidates and non-candidates for autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) are still evolving. Isatuximab is an immunoglobulin (Ig)Gk monoclonal antibody to CD38 that has anti-tumor activity through several mechanisms of action. The effectiveness of adding isatuximab to three-component regimens in patients with MM was studied in several randomized studies. Publications on the use of isatuximab-containing MM induction therapy regimens were reviewed. The authors' experience of using the Isa-VRd regimen in a patient with MM who is not a candidate for auto-HSCT is presented. The patient, 72 years old, was admitted to the National Medical Research Center for Hematology in September 2024 with suspected paraproteinemic hemoblastosis. The disease onset was acute; azotemia signs appeared in August 2024. A full range of laboratory and instrumental examinations diagnosed symptomatic MM with acute renal injury. Due to the advanced age and comorbidities, the patient was not considered a candidate for high-dose chemotherapy with auto-HSCT. The patient was initiated with four-component therapy according to the Isa-VRd regimen. After the first course, a very good partial remission and a partial renal response were achieved. Treatment continued; currently, the patient is receiving the third course.

Keywords: newly diagnosed multiple myeloma, monoclonal antibody isatuximab, non-candidate for autologous hematopoietic stem cell transplantation, four-component regimens

For citation: Soloveva MV, Solovov MV, Kovrigina AM, Mendeleeva LP. Isatuximab-containing regimens for the treatment of patients with newly diagnosed multiple myeloma: A literature review and a clinical case. *Journal of Modern Oncology*. 2024;26(4):505–508. DOI: 10.26442/18151434.2024.4.203086

ауто-ТГСК являются схемы Dara-Rd, Dara-VMP, VRd [4]. В американских экспертных рекомендациях (NCCN) 2025 г. для не кандидатов на высокодозное лечение помимо VRd и Dara-Rd появился квадриплет Isa-VRd. В Российских клинических рекомендациях 2024 г. в качестве предпочтительных режимов терапии пожилых больных рассматриваются схемы VCD, VRd, Dara-Rd, Dara-VMP.

Изатуксимаб является моноклональным антителом IgGκ к CD38, которое обладает противоопухолевой активностью посредством нескольких механизмов действия [5]. Эффективность добавления изатуксимаба к схеме VRd у не кандидатов на ауто-ТГСК изучали в международном открытом фазы III исследовании IMROZ, в которое включили 446 больных 18–80 лет с впервые диагностированной ММ [6]. Рандомизацию проводили по схеме 3:2, соответственно, квадриплет получили 265 больных, а триплет – 181 пациент. Дизайн исследования предполагал проведение 4 шестинедельных циклов по схеме Isa-VRd или VRd с последующим длительным лечением по схеме Isa-Rd или Rd соответственно. Группы больных сбалансировали по основным клинико-лабораторным параметрам. Частота достижения полной ремиссии была достоверно выше у больных из группы Isa-VRd и составила 74,7% против 64,1% у больных из группы VRd ($p=0,01$). При медиане наблюдения 59,7 мес выживаемость без прогрессирования (ВБП) составила 63,2% для группы больных, получивших квадриплет, и 45,2% для пациентов, получивших триплет (различия достоверны; $p<0,001$). При медиане продолжительности наблюдения 5 лет (59,7 мес) лечение по схеме Isa-VRd с последующей терапией Isa-Rd привело к статистически значимому снижению риска прогрессирования заболевания или смерти на 40,4%. При медиане последующего наблюдения 5 лет данные по общей выживаемости все еще остаются предварительными, однако наблюдалась благоприятная тенденция в группе Isa-VRd со снижением риска на 22,4 % по сравнению с группой VRd.

При анализе нежелательных явлений (НЯ) у больных, получавших схему Isa-VRd, наблюдали хорошую переносимость терапии, профиль безопасности которой остается сопоставимым с известными профилями безопасности каждого из препаратов. Частота НЯ, приведших к прекращению лечения, составила 22,8% для группы Isa-VRd и 26% для группы VRd. Серьезные НЯ возникли у 70,7% больных, получавших квадриплет, и у 67,4% пациентов, получавших триплет. Общая частота случаев смерти при оценке тенденции свидетельствовала в пользу

Isa-VRd (26,2% против 32,6%), что обусловлено главным образом меньшей частотой случаев смерти вследствие прогрессирования ММ, подтвержденной результатами анализа времени до наступления смерти в зависимости от причины.

Соответственно, терапия квадриплетом Isa-VRd показала высокую эффективность и благоприятный профиль безопасности у больных с впервые диагностированной ММ, не являющихся кандидатами на высокодозное лечение.

Клинический случай

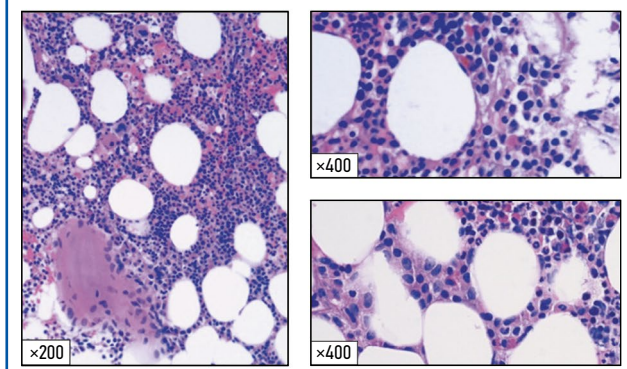
Пациентка 72 лет считает себя больной с августа 2024 г., когда появились выраженная слабость, гипотония, головные боли, тошнота.

Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь, пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, атеросклеротическая болезнь сердца, сахарный диабет 2-го типа, аутоиммунный тиреоидит, аденома левого надпочечника, дивертикулез толстой кишки, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы.

В биохимическом анализе крови отмечено повышение концентрации креатинина до 358 мкмоль/л, мочевины – до 12,1 ммоль/л, в общем анализе крови – лейкоцитоз (16 тыс/мкл), тромбоцитоз (750 тыс/мкл), снижение гемоглобина до 114 г/л.

Пациентка госпитализирована в нефрологическое отделение городской клинической больницы в сентябре 2024 г. ввиду развития острого почечного повреждения. Проводили пульс-терапию метилпреднизолоном 250 мг (3 сут), на фоне чего развился пароксизм фибрилляции предсердий, выполнена медикаментозная кардиоверсия, с эффектом. Проведено иммунохимическое исследование крови и мочи, в сыворотке выявлен белок Бенс-Джонса (BJ) λ в следовом количестве, содержание свободных легких цепей (СЛЦ) λ в сыворотке составило 2680 мг/л, κ – 63 мг/л, соотношение λ/κ – СЛЦ – 42, экскреция белка BJλ – 0,18 г/сут. Концентрация b2-микроглобулина – 8,92 мг/л. Пациентка госпитализирована в ФГБУ «НМИЦ гематологии» с подозрением на ММ. При обследовании в гемограмме обращали на себя внимание анемия (гемоглобин – 98 г/л), в биохимическом анализе крови – содержание креатинина 410 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации составила 11 мл/мин. В миелограмме выявлено 4% плазматических клеток, в трепанобиоптате КМ определены зрелые плазматические клетки, расположенные интерстициально разрозненно и в виде скоплений (рис. 1). При иммуногистохимическом

Рис. 1. Гистологическое исследование трепанобиоптата КМ больной ММ. Окраска гематоксин-эозином. Среди элементов миелопоэза в увеличенном количестве отмечаются зрелые плазматические клетки.
Fig. 1. Histological examination of bone marrow trepan-biopsy material in the patient with MM. Hematoxylin and eosin staining. Among the myelopoiesis cells, an increased number of mature plasma cells are observed.



исследовании трепанобиоптата КМ плазматические клетки монотипичны по λ -цепи, составляют ~13% клеточной ткани, расположены периваскулярно и интерстициально разрозненно и в кластерах (7–10 клеток); рис. 2. При цитогенетическом исследовании КМ в 37% ядер выявлена $t(11;14)$. При низкодозной компьютерной томографии тела деструкции костной ткани не обнаружены. Таким образом, проведенное обследование позволило диагностировать ММ, протекающую с секрецией ВЖЛ, СЛЦЛ, экскрецией белка ВЖЛ, миеломной нефропатией, IB стадию по D-S, III стадию по ISS, II стадию по R-ISS, III стадию по R2-ISS.

Учитывая возраст, наличие сопутствующей патологии (сахарного диабета 2-го типа, гипертонической болезни, пароксизмальной формы фибрилляции предсердий, атеросклеротической болезни сердца), пациентку не рассматривали в качестве кандидата на проведение высокодозной химиотерапии с последующей трансплантацией ауто-ТГСК. С целью получения глубокого противоопухолевого ответа, учитывая результаты исследования IMROZ, консилиум постановил применить для индукционной терапии четырехкомпонентную схему: изатуксимаб, бортезомиб, леналидомид, дексаметазон (Isa-VRd). В сентябре – октябре 2024 г. проведен 1-й цикл терапии. Лечение пациентки переносило удовлетворительно, без осложнений. Последующее введение препаратов осуществляли в условиях дневного стационара. По данным иммунохимического исследования после 1-го курса терапии в сыворотке обнаружен следовой клон Gk (по электрофоретической подвижности соответствует изатуксимабу), повышено содержание λ -СЛЦ до 42,1 мг/л с нарушением соотношения СЛЦ ($\lambda/\kappa = 3,3$), экскреция ВЖЛ не выявлено. В динамике снижение концентрации креатинина до 114 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации возросла до 41 мл/мин. Таким образом, уже после 1-го курса достигнуты очень хорошая частичная ремиссия, частичный почечный ответ. Лечение продолжено, в настоящее время проводится 3-й курс по схеме Isa-VRd. Из НЯ у пациентки отмечается анемия (78 г/л), потребовавшая однократной заместительной трансфузионной терапии.

Обсуждение

В 2024 г. опубликован метаанализ, посвященный изучению четырехкомпонентных режимов (анти-CD38 моноклональное антитело + иммуномодулятор + ингибитор протеасом + глюкокортикостероид) у больных с впервые диагностированной ММ [7]. В обзоре проанализированы данные 7 рандомизированных клинических исследований (одно – фазы II, шесть – фазы III), включивших 3716 пациентов. Показано, что терапия квадриплетом по сравнению с трехкомпонентным режимом в целом приводит к лучшим результатам лечения, включая частоту достижения противоопухолевого ответа, МОБ-негативности (МОБ – минимальная остаточная болезнь). В некоторых исследованиях продемонстрированы преимущества выживаемости, однако имеет место некоторая дополнительная токсичность, связанная

с инфекциями. Приведенные результаты имеют прямую клиническую значимость, поскольку позиционируют терапию четырехкомпонентными режимами как потенциальный стандарт лечения пациентов с впервые диагностированной ММ как кандидатов, так и не кандидатов на ауто-ТГСК. Важным выводом метаанализа является тот факт, что четырехкомпонентные режимы показывают лучшие результаты, чем триплеты, независимо от базового препарата – ингибитора протеасом (карфилзомиб или бортезомиб), а также независимо от того, какое анти-CD38-антитело (изатуксимаб и даратумумаб) применяли.

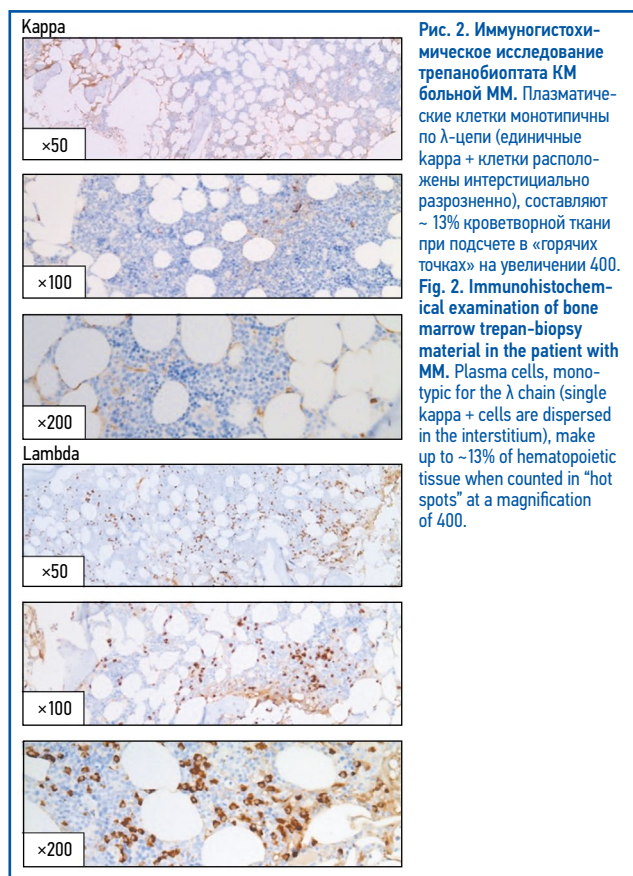
Согласно исследованию IMROZ, явления гематологической токсичности широко распространены в обеих группах больных – как у получающих Isa-VRd, так и у пациентов из группы VRd [6]. Развитие тромбоцитопении и нейтропении по данным IMROZ несколько чаще встречали в группе квадриплета (95,4 и 87,5%) по сравнению с группой триплета (84,5 и 80,1% соответственно). Анемия является самым частым явлением как в группе Isa-VRd (98,9%), так и в группе VRd (97,8%). У пациентки, которая получает под нашим наблюдением терапию Isa-VRd, на фоне лечения отмечается усугубление анемии – в дебюте болезни концентрация гемоглобина составила 98 г/л, на фоне 2-го курса – 78 г/л, потребовалась заместительная трансфузия эритроцитарной массы.

В исследовании фазы II GMMG-CONCEPT изучали другой квадриплет – изатуксимаб, карфилзомиб, леналидомид и дексаметазон (Isa-KRd) – у пациентов с высоким риском впервые диагностированной ММ как кандидатов, так и не кандидатов на высокодозное лечение [8]. В качестве цитогенетических аберраций высокого риска рассматривали $del17p$, $t(4;14)$, $t(14;16)$, амплификацию $1q21$ (более 3 копий). Согласно дизайну исследования пациенты получали индукцию/консолидацию Isa-KRd с последующей поддерживающей терапией Isa-KR. Кандидатам на высокодозное лечение проводили ауто-ТГСК, не кандидаты получили 2 дополнительных цикла Isa-KRd после индукции. В исследование включены 125 пациентов. МОБ-негативность после консолидации достигнута у 67,7% кандидатов и у 54,2% не кандидатов на ауто-ТГСК. Важно, что МОБ-негативность сохранялась в течение ≥ 1 года у 62,6% пациентов. При медиане наблюдения 44 мес для кандидатов и 33 мес для не кандидатов на ауто-ТГСК медиана ВБП не достигнута ни в одной из групп. Авторы делают вывод о высокой эффективности квадриплета Isa-KRd в достижении устойчивой МОБ-негативности у сложной категории больных с цитогенетическими нарушениями высокого риска.

В рандомизированном исследовании фазы III BENEFIT сравнивали эффективность и безопасность четырехкомпонентной схемы Isa-VRd (бортезомиб вводили 1 раз в неделю) и триплета Isa-Rd у не кандидатов на ауто-ТГСК [9]. В исследование включены 270 пациентов с ММ 65–79 лет в рандомизации 1:1. Показано, что частота МОБ-негативности через 18 мес после рандомизации достоверно выше в группе квадриплета по сравнению с группой триплета (53% против 26%), а частота достижения ПР составила 58% в группе Isa-VRd против 31% в группе Isa-Rd ($p < 0,0001$). При медиане наблюдения 23,5 мес данные по ВБП и общей выживаемости пока не могут быть представлены ввиду отсутствия различий, однако авторы предполагают их увидеть по прошествии времени. В исследовании показано, что наиболее частыми НЯ в обеих подгруппах являлись нейтропения, диарея, инфекции. Закономерно, что частота развития полинейропатии была выше в группе Isa-VRd (52%) по сравнению с группой Isa-Rd (28%).

В исследованиях IMROZ и BENEFIT имеются различия в схеме назначения ингибитора протеасом бортезомиба [6, 9]. Бортезомиб вводили по классической схеме 2 раза в неделю в IMROZ (всего 24 введения 2 раза в неделю в течение 6 мес) и 1 раз в неделю, но в течение более длительного времени, – в BENEFIT (всего 48 еженедельных инфузий в течение 18 мес). Последующий анализ данных двух исследований позволит разработать оптимальный режим дозирования бортезомиба, который приведет к минимизации частоты развития периферической полинейропатии при сохранении эффективности противоопухолевой терапии у пожилых коморбидных больных.

В рандомизированном исследовании фазы III MAIA оценивали добавление другого анти-CD38-антитела – даратумумаба –



к комбинации Rd у больных с впервые диагностированной ММ – не кандидатов на ауто-ТГСК [10]. Сообщалось о достижении МОБ-негативности в группе DaraRd у 24% против 7% в группе Rd ($p < 0,001$) [11]. Сравнивая результаты двух исследований (MAIA и BENEFIT), в которых представлена аналогичная популяция больных – не кандидатов на высокодозное лечение, обращают на себя внимание схожие показатели достижения МОБ-негативности: 24% в группе DaraRd и 26% в группе IsaRd. Результаты непрямого сравнения эффективности являются сопоставимыми.

Заключение

Таким образом, подходы к терапии ММ трансформируются, в клиническую практику внедряются многокомпонентные

схемы лечения с различным механизмом противоопухолевого воздействия. В протоколы индукционной терапии больных ММ как кандидатов, так и не кандидатов на ауто-ТГСК интегрируются моноклональные антитела к CD38, что основано на результатах рандомизированных клинических исследований. В статье представлен собственный опыт применения квадриплета Isa-VRd в качестве индукционной терапии не кандидата на высокодозное лечение. При благоприятном профиле безопасности наблюдается высокая эффективность проводимой терапии: уже после 1-го курса лечения отмечается достижение очень хорошей частичной ремиссии и частичного почечного ответа.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: М.В. Соловьева – концепция и дизайн, обзор публикаций, анализ данных, написание текста рукописи; М.В. Соловьев – обработка, анализ и интерпретация данных, курирование пациента, редактирование и окончательное одобрение рукописи; А.М. Ковригина – интерпретация данных, окончательное одобрение рукописи; Л.П. Менделеева – концепция, редактирование и окончательное одобрение рукописи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the work: M.V. Soloveva – concept and design, review of publications, data analysis, writing of the manuscript; M.V. Solovlev – processing, analysis and interpretation of data, patient supervision, editing and final approval of the manuscript; A.M. Kovrigina – data interpretation, final approval of the manuscript; L.P. Mendeleva – concept, editing and final approval of the manuscript.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациентка подписала форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Raab MS, Podar K, Breitkreutz I, et al. Multiple myeloma. *Lancet*. 2009;374(9686):324-9. DOI:10.1016/S0140-6736(09)60221-X
- Padala SA, Barsouk A, Barsouk A, et al. Epidemiology, Staging, and Management of Multiple Myeloma. *Med Sci (Basel)*. 2021;9(1):3. DOI:10.3390/medsci9010003
- Kanas G, Clark O, Keeven K, et al. Estimate of multiple myeloma patients by line of therapy in the USA: population-level projections 2020-2025. *Future Oncol*. 2021;17(8):921-30. DOI:10.2217/fon-2020-0970
- Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up(†). *Ann Oncol*. 2021;32(3):309-22. DOI:10.1016/j.annonc.2020.11.014
- Martin TG, Corzo K, Chiron M, et al. Therapeutic Opportunities with Pharmacological Inhibition of CD38 with Isatuximab. *Cells*. 2019;8(12):1522. DOI:10.3390/cells8121522
- Facon T, Dimopoulos MA, Leleu XP, et al. Isatuximab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2024;391(17):1597-609. DOI:10.1056/NEJMoa2400712
- Ebraheem MS, Chakraborty R, Rochweg B, et al. Quadruplet regimens for patients with newly diagnosed multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv*. 2024;8(23):5993-6002. DOI:10.1182/bloodadvances.2024014139
- Leyboldt LB, Tichy D, Besemer B, et al. Isatuximab, Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for the Treatment of High-Risk Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*. 2024;42(1):26-37. DOI:10.1200/JCO.23.01696
- Leleu X, Hulin C, Lambert J, et al. Isatuximab, lenalidomide, dexamethasone and bortezomib in transplant-ineligible multiple myeloma: the randomized phase 3 BENEFIT trial. *Nat Med*. 2024;30(8):2235-21. DOI:10.1038/s41591-024-03050-2
- Facon T, Kumar SK, Plesner T, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma (MAIA): overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(11):1582-56. DOI:10.1016/S1470-2045(21)00466-6
- San-Miguel J, Avet-Loiseau H, Paiva B, et al. Sustained minimal residual disease negativity in newly diagnosed multiple myeloma and the impact of daratumumab in MAIA and ALCYONE. *Blood*. 2022;139(4):492-501. DOI:10.1182/blood.2020010439

Статья поступила в редакцию /

The article received: 15.11.2024

Статья принята к печати /

The article accepted for publication: 07.12.2024



OMNIDOCTOR.RU

Метастазы аденокортикального рака в половой член: первый клинический случай

Н.А. Огнерубов^{✉1}, Т.С. Антипова²

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

²Федеральная сеть центров ядерной медицины «ПЭТ-Технолоджи», Москва, Россия

Аннотация

Метастазы злокачественных новообразований в половой член при различных первичных локализациях являются крайне редким явлением. Эти поражения обусловлены наличием у больных диссеминированного опухолевого процесса. В большинстве случаев первичным источником являются опухоли мочеполовой системы (75%), желудочно-кишечного тракта (21%) и легких (7%). Прогноз неблагоприятный, большинство пациентов погибают в течение года после постановки диагноза. Цель статьи – представить редкий случай метастатического поражения полового члена при аденокортикальном раке. Под наблюдением находился пациент 59 лет с диагнозом «опухоль правого надпочечника стадии III рТ3N0M0», по поводу чего выполнено оперативное вмешательство в объеме адреналэктомии. При гистологическом и иммуногистохимическом исследовании установлен классический вариант аденокортикального рака, Ki-67 40%. С адъювантной целью назначена полихимиотерапия по схеме EP-M. Через 3 мес у больного в области корня полового члена появились уплотнение и локальная болезненность. По данным магнитно-резонансной томографии органов малого таза в пещеристых телах определяется участок гиподенсивной зоны. При комбинированной позитронно-эмиссионной и рентгеновской компьютерной томографии с 18-фтордезоксиглюкозой в кавернозном теле слева имеется образование с повышенной фиксацией радиофармпрепарата. В медиастинальных и забрюшинных лимфатических узлах, печени, ложе удаленной опухоли и мягких тканях поясничной области обнаружены специфические очаги. Установлена генерализация процесса с множественными синхронными метастазами, включая метастазы в половой член. При цитологическом исследовании пунктата выявлены клетки злокачественного новообразования. Назначена паллиативная полихимиотерапия по схеме EDP-M с глюкокортикоидами. Лечение не имело эффекта. Смерть наступила через 7 мес с момента установления метастаза в половой член. Описанный нами случай метастатического поражения полового члена при первичном аденокортикальном раке в доступной литературе представлен впервые. Основными симптомами заболевания являются наличие опухоли в области корня полового члена и локальный болевой синдром. При этом магнитно-резонансная томография и комбинированная позитронно-эмиссионная и рентгеновская компьютерная томография с 18-фтордезоксиглюкозой являются приоритетными методами медицинской визуализации, позволяющими достоверно уточнить распространенность процесса. Местонахождение первичной опухоли за пределами таза при вторичном процессе в половом члене, как правило, сопровождается множественными синхронными метастазами с вовлечением других органов.

Ключевые слова: метастазы в половой член, аденокортикальный рак, вторичная опухоль полового члена, приапизм, диагностика, магнитно-резонансная томография, комбинированная позитронно-эмиссионная и рентгеновская компьютерная томография, лечение

Для цитирования: Огнерубов Н.А., Антипова Т.С. Метастазы аденокортикального рака в половой член: первый клинический случай. Современная Онкология. 2024;26(4):509–514. DOI: 10.26442/18151434.2024.4.203072

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

Рак полового члена является весьма редким заболеванием, внесенным в список орфанных. По данным Global Cancer Observatory, заболеваемость и смертность в мире в 2022 г. составила 37 700 и 13 738 случаев, занимая 30 и 31 место соответственно. В Российской Федерации в этот период выявлено 785 новых случаев злокачественных опухолей полового члена и зарегистрировано 289 смертей [1].

Метастатическое поражение полового члена является редким явлением, поскольку половой член имеет сложное, обильное кровоснабжение и связь с органами малого таза [2]. Первое описание метастазов в половой член описано в 1870 г. С. J. Eberth при раке прямой кишки [3]. В настоящее время в литературе опубликовано свыше 500 случаев [4, 5].

Причиной большинства вторичных опухолей полового члена являются злокачественные образования из рядом расположенных соседних тазовых органов, таких как мочевого пузыря, предстательная железа и ректосигмоидный отдел толстой кишки, составляя 75% [4]. Только в 25% наблюдений они возникают из опухолей, находящихся за пределами таза [6].

I. Youssef и соавт. (2023 г.) анонсировали результаты анализа 34 пациентов с метастазами в половой член из 5 центров,

начиная с 1998 г. При этом первичная опухоль диагностирована в предстательной железе и мочевом пузыре в 41 и 26% случаев соответственно. Эти метастазы в подавляющем большинстве (82%) случаев носили метастатический характер, а у 32% они являлись единственными симптомами. Авторы считают, что причиной метастазов в половой член являются первичные опухоли таза (табл. 1) [7].

Аденокортикальная карцинома – это редкая злокачественная опухоль с заболеваемостью 0,5–2 случая на 1 млн населения в год. Литература, посвященная этому заболеванию, включая особенности отдаленного метастазирования, весьма скудная, а прогноз при этом неблагоприятный [8]. Рак коры надпочечников в РФ внесен в перечень орфанных заболеваний.

Пути метастазирования в половой член до сих пор остаются недостаточно изученными. Большинство исследователей объясняют это анатомическими особенностями его кровоснабжения. Среди них ретроградное венозное распространение является одним из основных из-за наличия связи глубокой вены пещеристых тел и головки полового члена с мочевым пузырем, предстательной железой, прямой и сигмовидной кишкой, а также при отсутствии клапанного аппарата в венах. Поэтому любое повышение внутрибрюшного давления сопровождается

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Огнерубов Николай Алексеевич – д-р мед. наук, д-р юрид. наук, проф., проф. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО, засл. работник высшей школы РФ, засл. врач РФ. E-mail: ognerubov_n.a@mail.ru

Антипова Татьяна Сергеевна – врач-радиолог Федеральной сети центров ядерной медицины «ПЭТ-Технолоджи»

[✉]Nikolai A. Ognerubov – D. Sci. (Med.), D. Sci. (Jur.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: ognerubov_n.a@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4045-1247

Tatiana S. Antipova – radiologist, Federal Network of Nuclear Medicine Centers "PET-Technology". ORCID: 0000-0003-4165-8397

The first case of penile metastases of adrenocortical cancer: A clinical case

Nikolai A. Ognerubov^{✉1}, Tatiana S. Antipova²

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

²Federal Network of Nuclear Medicine Centers "PET-Technology", Moscow, Russia

Abstract

Metastases of malignant neoplasms into the penis from various primary locations are extremely rare. These lesions are due to the disseminated tumor. In most cases, the primary tumors are located in the genitourinary system (75%), gastrointestinal tract (21%), and lungs (7%). The prognosis is poor, with most patients dying within a year of diagnosis. The purpose of the article is to present a rare case of metastatic lesion of the penis in adrenocortical cancer. A 59-year-old patient with a stage III right adrenal tumor pT3N0M0 had undergone an adrenalectomy. Histological and immunohistochemical studies showed the classic version of adrenocortical cancer with Ki-67 40%. Mitotane with polychemotherapy according to the EP-M scheme was administered for the adjuvant purpose. In 3 months, the patient developed induration and local soreness in the root of the penis. Magnetic resonance imaging of the pelvic organs showed a hypodense zone in the cavernous bodies. Combined positron-emission and X-ray computed tomography with 18-fluorodeoxyglucose showed a mass in the left cavernous body with increased radiopharmaceutical uptake. Specific lesions were found in the mediastinal and retroperitoneal lymph nodes, liver, bed of the removed tumor, and soft tissues of the lumbar region. Tumor generalization with multiple synchronous metastases, including the penis, was established. Cytological examination of the punctate showed malignant cells. Palliative polychemotherapy was administered according to the EDP-M regimen with glucocorticoids. The treatment had no effect. The patient died 7 months after the establishment of penile metastasis. This case of a penile metastatic lesion in a patient with primary adrenocortical cancer is presented for the first time in the available literature. The main symptoms of the disease are the presence of a tumor in the area of the root of the penis and local pain. Magnetic resonance imaging and combined positron emission and X-ray computed tomography with 18-fluorodeoxyglucose are methods of choice for medical imaging that reliably determine the tumor extension. The location of the primary tumor outside the pelvis in a patient with penile metastases is usually accompanied by multiple synchronous metastases involving other organs.

Keywords: secondary penile tumor, penile metastases, priapism, adrenocortical cancer, diagnosis, magnetic resonance imaging, combined positron emission and X-ray computed tomography, treatment

For citation: Ognerubov NA, Antipova TS. The first case of penile metastases of adrenocortical cancer: A clinical case. *Journal of Modern Oncology*. 2024;26(4):509–514. DOI: 10.26442/18151434.2024.4.203072

ретроградным забросом опухолевых клеток из пораженных органов в половой член [9]. При раке легких метастазы в половой член распространяются гематогенным путем [4].

Кроме того, нельзя исключить вторичную имплантацию опухолевых клеток при проведении инструментального обследования или оперативных вмешательств по поводу урогенитальных злокачественных опухолей [4]. Несмотря на обширные сосудистые взаимоотношения между половым членом и органами малого таза, частота метастатического поражения последнего остается весьма низкой [10].

Клиническая картина дебютирует с появления опухоли в члене различной величины, от 2 до 8 см и локализации (51%), порой с изменениями кожи над ней, включая изъязвление (39–80%), симптомы нарушения функции нижних мочевыводящих путей (27%), вторичный приапизм (21%), локализованную боль в члене (17%), а также нарушение пассажа мочи с развитием острой задержки (13%) [7, 11–15].

Злокачественный приапизм при метастатическом поражении полового члена является приапизмом с низким кровотоком из-за специфической инвазии пещеристых синусов и венозной системы [16]. Наличие его в анамнезе является фактором неблагоприятного прогноза, медиана выживаемости этой когорты пациентов составляет 6,2 мес [7]. При этом на продолжительность жизни оказывает влияние локализация первичной опухоли: она хуже, если процесс локализуется за пределами предстательной железы или мочевого пузыря [17].

Поскольку метастазы в половой член связаны с диссеминированным опухолевым процессом, то в клинической картине также наблюдаются проявления, обусловленные поражением различных органов [18].

Среди методов медицинской визуализации метастатического поражения полового члена применяют ультразвуковое исследование, магнитно-резонансную томографию (МРТ), рентгеновскую компьютерную томографию и комбинированную позитронно-эмиссионную и рентгеновскую компьютерную томографию (ПЭТ/КТ) с 18-фтордезоксиглюкозой (18-ФДГ). Причем ПЭТ/КТ является ценным исследовательским инструментом на различных этапах диагностики вторичного

поражения полового члена, включая бессимптомную стадию, а в ряде случаев она позволяет синхронно идентифицировать первичную опухоль и уточнить распространенность специфического процесса [18, 19].

Так, по данным L. Guo и соавт. (2017 г.) почти в 1/2 (45%) наблюдений диагностики метастатического поражения полового члена и первичной опухоли легкого ставились одновременно и только у 22,5% больных метастатическое поражение выявлено в среднем через 12 мес после первичного диагноза рака легкого [19].

Некоторые авторы приводят более сдержанные результаты. По их мнению, почти 1/3 метастазов в половой член при раке легких фиксировались одновременно с первичной опухолью, а у 2/3 больных – по прошествии нескольких месяцев в процессе прогрессирования [19]. В то же время в клинической практике описан случай, когда метастаз в половой член предшествовал диагностике первичной опухоли легких [3].

МРТ является выгодным методом визуализации при диагностике метастазов в половой член благодаря высокому разрешению и точной оценке распространенности процесса. Метастазы имеют гипоинтенсивный характер на T1-взвешенном изображении, а на T2 – от гипоинтенсивности до легкой гиперинтенсивности с сильным усилением после введения контраста [20].

Морфологическое подтверждение метастатического поражения полового члена имеет решающее значение для выработки рациональной тактики лечения [21].

Метастазы могут локализоваться в различных отделах полового члена: корень – 38,8%, ствол – 38,8% или головка – 22,2% [17].

Чаще всего они имеют инфильтративный характер роста. Опухолевые массы обычно поражают пещеристые тела в диапазоне от 39 до 53%, а вовлечение в процесс губчатого тела встречается крайне редко [7, 12, 22]. Тем не менее E. Blanc и соавт. (2014 г.) наблюдали случай метастатического рака легкого с поражением пещеристого и губчатого тела, сопровождающийся злокачественным приапизмом [23].

L. Gorospe и соавт. (2018 г.) описали случай метастаза в половой член с изолированным поражением губчатого тела

при величине опухоли 2,5 см у 73-летнего больного с аденокарциномой легких, что вызвало острую задержку мочеиспускания [24].

W. Yan и соавт. (2024 г.) в обзоре литературы, посвященном метастазам в половой член при раке легких, описали поражение губчатого тела у 18 (40,9%) из 44 пациентов [13].

Метастазы в половой член являются клиническим проявлением синхронного или метастатического диссеминированного опухолевого процесса при наличии первичной опухоли в тазу или за его пределами. Однако в ряде случаев (32%) вторичное поражение полового члена является олигометастатическим [7].

Диагностике метастазов в половой член обычно предшествует констатация диссеминированного опухолевого процесса с плохим прогнозом. Поэтому большинству пациентов предлагается только паллиативная или поддерживающая терапия для улучшения качества жизни [25].

Лечебная тактика при метастатическом поражении полового члена носит мультимодальный характер. Она зависит от локализации первичной опухоли, варианта гистологического строения, распространенности процесса, величины и количества метастазов, клинической картины [7, 18, 19].

Клинических рекомендаций по лечебным опциям нет. Наряду с системной цитотоксической и таргетной терапией, иммунотерапией локально применяют лучевое лечение и хирургические методы. Наилучший результат обеспечивает хирургическое вмешательство в объеме резекции опухоли или пенэктомии. Они создают оптимальный локальный контроль, особенно при отсутствии синхронных метастазов и симптомном течении болезни [7, 18, 21].

В настоящее время в доступном информационном поле представлен ряд публикаций в виде сообщений, посвященных одичным клиническим случаям метастатического поражения полового члена при различных первичных опухолях. Только лишь незначительное число из них содержит обзор литературы, в котором присутствуют различные аспекты этой болезни.

Однако ни один литературный источник не содержит сведений, посвященных метастазу в половой член при орфанном заболевании, коим является аденокарцинома.

Мы наблюдали пациента с метастазами в половой член при первичном аденокарциномном раке.

Клинический случай

Пациенту Ф. 59 лет по поводу рака правого надпочечника стадии III рТ3N0M0 выполнено оперативное вмешательство в объеме торакофренолапаротомии и адреналэктомии. При гистологическом и иммуногистохимическом исследовании установлен аденокарциномный рак с участками распада, инвазией кровеносных сосудов и окружающей клетчатки, Ki-67 40%, R0. Учитывая высокий риск развития рецидива заболевания, больному показаны проведение адъювантной цитотоксической терапии по схеме EP-M (этопозид + цисплатин + митотан) и глюкокортикоиды.

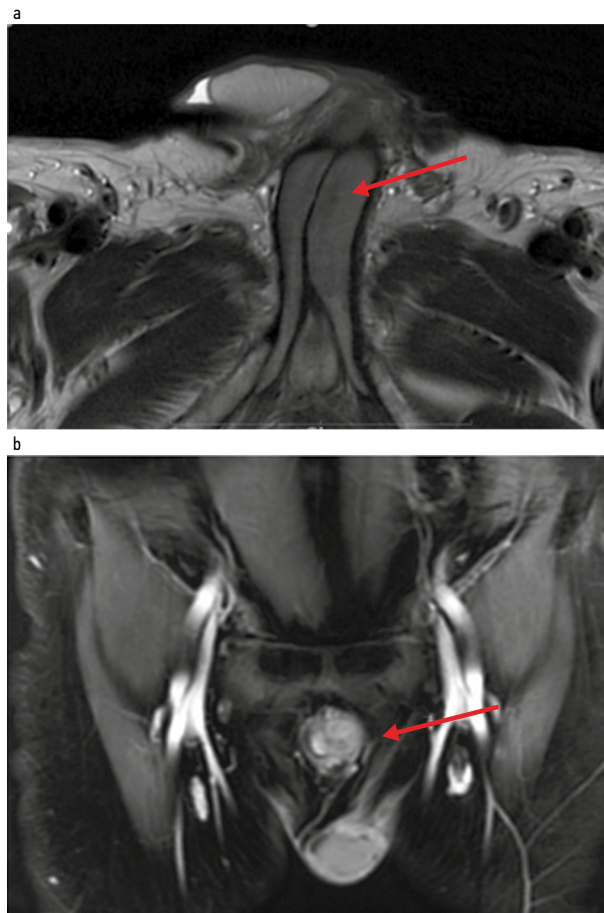
Через 3 мес в области корня полового члена слева у больного появились опухоль, отечность, а также локальная болезненность. Пациент отмечал увеличение интенсивности боли, по поводу чего периодически принимал анальгетики.

При объективном обследовании половой член в области корня увеличен в размере, кожа – без признаков гиперемии и нарушения целостности. При пальпации в толще пещеристого тела слева с переходом на правое пальпируется уплотнение размером 5,5×2,5 см без четких границ, плотной консистенции, без вовлечения уретры, болезненное. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Паховые лимфатические узлы с обеих сторон эластической консистенции, размером до 0,8×1,0 см.

По данным МРТ малого таза с контрастированием кавернозные тела асимметричные, S>D. На T2-взвешенных изображениях в области корня определяется неоднородность структуры с наличием гиподенсивных участков больше слева и частично справа, с нечеткими контурами, признаками ограничения диффузии, размерами 50×25 мм. При контрастном усилении отмечается неоднородное накопление контрастного

Рис. 1. Пациент Ф., 59 лет: а – T2 MPT-проекция, в корне полового члена в пещеристом теле слева с переходом на правые отделы определяется гиподенсивная зона; б – корональная постконтрастная MPT-проекция, в основании полового члена слева определяется образование размером 50×25 мм, неоднородно копящее контрастный препарат.

Fig. 1. Patient F., 59 years old: а – T2 MRI view, a hypodense zone at the root of the penis in the cavernous body on the left with the transition to the right; б – coronal post-contrast MRI view; a 50×25 mm mass at the base of the penis on the left with heterogeneous contrast agent uptake.



препарата. Заключение: метастатическое поражение полового члена (рис. 1).

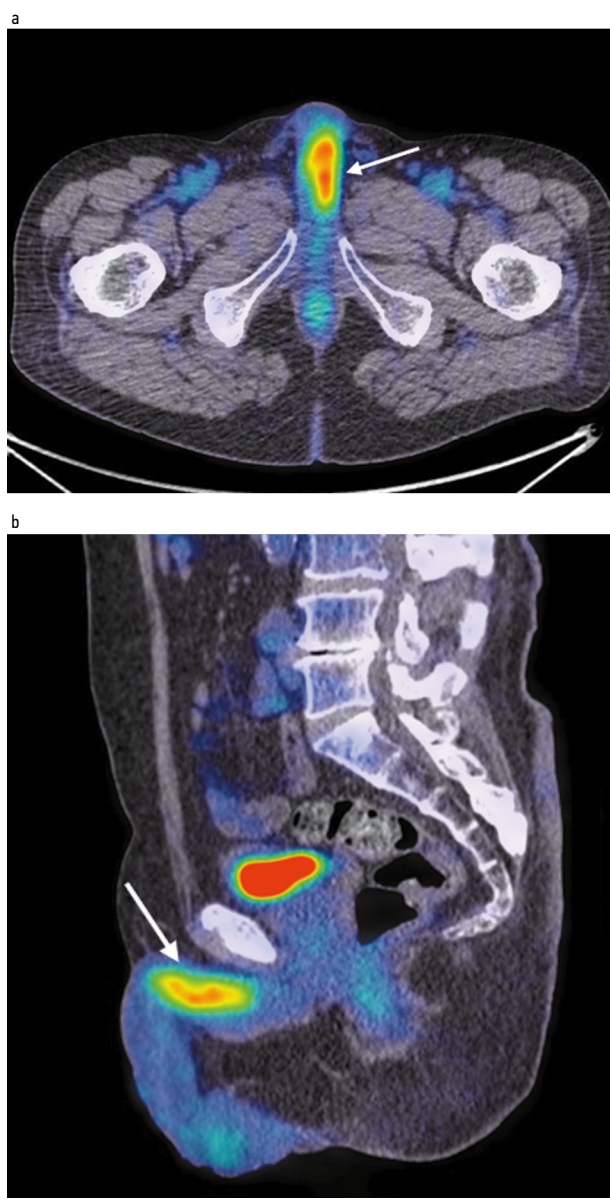
Для уточнения распространенности опухолевого процесса выполнена ПЭТ/КТ с 18-ФДГ. Выявлены специфические изменения в печени и ее воротах, внутригрудных, парааортальных, паракавадных лимфоузлах, ложе удаленного надпочечника и мягких тканях поясничной области. В пещеристых телах корня полового члена определяется образование без четких границ, размером 49×23×13 мм, коэффициент стандартизированного максимального накопления (SUVmax) радиофармпрепарата (РФП) равнялся 15,02. Заключение: прогрессирование опухолевого процесса; множественные метастазы в половой член, печень, лимфоузлы средостения, парааортальные и паракавадные лимфоузлы, рецидив в ложе удаленного надпочечника и мягких тканях поясничной области (рис. 2).

Выполнена тонкоигольная аспирационная биопсия метастатической опухоли полового члена. Цитологическое исследование выявило наличие клеток злокачественного новообразования.

Поставлен окончательный клинический диагноз «рак правого надпочечника стадии III рТ3N0M0; состояние после адреналэктомии, трех курсов полихимиотерапии; прогрессирование; метастазы в половой член, печень, лимфоузлы средостения, парааортальные, паракавадные лимфоузлы, местный рецидив, и мягкие ткани поясничной области».

Длительность латентного периода составила 4 мес с момента диагностики первичной опухоли.

Рис. 2. Пациент Ф., 59 лет. На ПЭТ/КТ с 18-ФДГ в аксиальной (а) и сагитальной (б) проекциях в корне полового члена определяется образование, размером до 49×23×13 мм с повышенной фиксацией РФП, SUVmax 15,02.
Fig. 2. Patient F., 59 years old. On PET/CT with 18-fluorodeoxyglucose in the axial (a) and sagittal (b) views in the root of the penis, a mass up to 49×23×13 mm with increased radiopharmaceutical uptake, SUVmax 15.02.



Учитывая распространенность опухолевого процесса, а также отсутствие локальной симптоматики, больному назначена паллиативная полихимиотерапия по схеме EDP-M (этопозид + доксорубин + цисплатин + митотан) с гормонотерапией. Пациент скончался через 7 мес от прогрессирования опухолевого процесса.

Случай метастатического поражения полового члена при аденокарциноме опубликован нами впервые.

Публикация представляет клинический интерес для практических врачей, поскольку им необходимо знать различные, включая редкие, локализации вторичных изменений при метастатических диссеминированных опухолевых процессах независимо от локализации первичной опухоли.

Обсуждение

Метастатическое поражение полового члена в подавляющем большинстве происходит из первичных опухолей таза – это мочевого тракта и ректосигмоидный отдел толстой кишки.

В 2012 г. опубликованы результаты самого большого обзора литературы по поводу вторичного поражения полового

члена с обсуждением вопросов заболеваемости, клинических особенностей, диагностики, патофизиологии и лечения этого страдания [4].

Поиск проводился с использованием базы библиотек MedLine/Cochrane начиная с 1940 по март 2012 г. В исследование включены 504 больных с различными первичными опухолями. Авторы показали, что большинство метастатических поражений происходит из рядом расположенных так называемых соседних органов, представленных органами малого таза. К ним относятся органы урогенитального и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). При этом первичные опухоли мочевого тракта составляют большинство – 63,9%. Среди них на долю рака мочевого пузыря и предстательной железы приходится больше 1/2 – 28,6 и 27,9% соответственно. Опухоли ректосигмоидного отдела толстой кишки и нижнего уровня ЖКТ в структуре причинно-следственных связей занимают 16,6%. Опухоли легкого как источник метастатического поражения полового члена составили 7% (см. табл. 1) [4].

В 2015 г. K. Zhang и соавт. разместили обзор литературы, включая 8 собственных наблюдений, насчитывающий 480 больных с метастазами в половой член при различной локализации первичной опухоли. Согласно результатам на долю первичных опухолей мочевого тракта приходится 335 (70%) наблюдений. Среди них злокачественные опухоли мочевого пузыря и предстательной железы встречались с одинаковой частотой – по 143 (30%). Новообразования желудочно-кишечного тракта, включая верхние отделы, выявлены у 101 (21,1%) пациента, а опухоли ректосигмоидного отдела – в 83 (17,3%) наблюдениях. Внетазовые первичные опухоли диагностированы в 73 (15,2%) наблюдениях. Из них злокачественные опухоли легких, послужившие источником метастазов в половой член, наблюдались у 20 (4,2%) больных (см. табл. 1) [5].

В последние годы в доступной литературе размещен ряд публикаций различного объема по вопросам распространенности, клиники, патоморфологии, диагностики и лечения вторичного поражения полового члена.

В 2023 г. L. Nova-Camacho и соавт. обнародовали итоги ретроспективного исследования по клиническим и патологическим особенностям метастатических опухолей полового члена у 109 больных. Оно проведено по базе данных 22 патолого-анатомических отделений из 8 стран мира [12].

На основании полученных данных медиана возраста пациентов составила 71 год. Клиническая картина, как правило, включала наличие опухолевого узла в члене у 51% пациентов и локальную боль в 15% случаев. Причем чаще всего, в 46% наблюдений, опухолевая масса локализовалась в области головки и у 39% – в пещеристом теле. Первичная опухоль в большинстве случаев представлена органами урогенитального тракта и ЖКТ, составляя 70 и 18% соответственно. Метастазы имели синхронный или метастатический характер у 64% больных, медиана длительности клинического наблюдения составила 22 мес.

Мнение авторов: наиболее частой первичной опухолью при метастазах в половой член являются новообразования соседних органов мочевого тракта и ЖКТ (см. табл. 1) [12].

Среди клинических проявлений метастатического поражения полового члена преобладающими являются наличие опухоли в различных отделах члена, причем чаще в пещеристых телах (39–80%), и приапизм (14,5–53%) [12, 14, 17, 26, 27].

Так, W. Yan и соавт. (2024 г.) в обзоре литературы, посвященном вторичному поражению полового члена при раке легкого, указали, что метастазы в головку члена встречались только у 4/44 (9,1%) пациентов. В остальных случаях опухоль располагалась в обоих пещеристых телах больше слева и в корне полового члена [13].

Пещеристые тела полового члена поражаются, как правило, с двух сторон. Такая особенность обусловлена анатомическим строением ввиду неполной фасциальной перегородки, разделяющей пещеристые тела. Одностороннее расположение метастаза, а также локализация его в корне, крайней плоти или головке встречается редко [4].

Таблица 1. Локализация первичных опухолей при метастатическом поражении полового члена (результаты систематических обзоров с изменениями), абс. (%)
Table 1. Localization of primary tumors in metastatic penile disease (results of systematic reviews with modifications), n (%)

Локализация опухоли	Источник			
	L. Mearini и соавт., 2012 [4]	K. Zhang и соавт., 2015 [5]	L. Nova-Camacho и соавт., 2023 [12]	I. Youssef и соавт., 2023 [7]
Мочеполовой тракт	323 (64,1)	335 (69,8)	76 (69,7)	27 (79,4)
Мочевой пузырь	144 (28,6)	143 (29,8)	27 (24,8)	–
Предстательная железа	141 (27,9)	143 (29,8)	38 (34,9)	–
Почка	35 (6,9)	31 (6,5)	–	–
Другие органы	3 (0,6)	18 (3,8)	–	–
ЖКТ	93 (18,5)	101 (21,0)	20 (18,3)	–
Ректосигмоидный отдел	61 (12,1)	84 (17,5)	18 (16,5)	2 (5,9)
Нижний отдел	21 (4,2)	–	–	–
Верхний отдел	11 (2,2)	17 (3,5)	–	–
Органы дыхания	35 (6,9)	26 (5,4)	–	–
Легкое	31 (6,2)	20 (4,2)	–	2 (5,9)
Верхние дыхательные пути	4 (0,8)	6 (1,3)	–	–
Лимфома	34 (6,7)	–	–	–
Другие органы	19 (3,8)	18 (3,6)	–	8,8
Итого	504	480	109	34

В представленном случае у пациента имелось поражение перистистого тела слева с переходом на правое в области корня.

Боль является неотъемлемым симптомом специфического процесса в половом члене: вначале она носит локальный характер, а по мере роста и инфильтрации опухоли приобретает характер болевого синдрома [4].

В изложенном случае пациент предъявлял жалобы на появление опухоли в области корня полового члена и локальный болевой синдром.

Диагноз метастаза в половой член поставлен на основании результатов МРТ органов брюшной полости и малого таза с контрастированием, ПЭТ/КТ с 18-ФДГ с последующей количественной оценкой SUVmax и подтвержден цитологическим исследованием пунктата из этой опухоли, при котором получены клетки злокачественного новообразования.

Величина SUVmax РФП в опухоли, по данным различных авторов, колеблется от 12,0 до 13,5 [19]. В литературе нет исследований, посвященных количественной оценке SUVmax как фактора дифференциальной диагностики первичного и вторичного рака полового члена.

По нашим данным, величина SUVmax в новообразовании составила 15,02.

В большинстве случаев метастатическое поражение полового члена диагностируется поздно, на стадии прогрессирования. При этом длительность латентного периода с момента установки первичной опухоли до метастазирования в половой член составляет в среднем 18 мес [19].

В рассмотренном случае метастаз в корень полового члена выявлен по прошествии 3 мес после адrenaлэктомии по поводу адренокортикального рака правого надпочечника с множественными синхронными метастазами в печень, лимфоузлы средостения, парааортальные и паракавальные лимфоузлы, ложе опухоли и мягкие ткани поясничной области.

Подавляющее большинство пациентов с метастазами в половой член имеют диссеминированный процесс при медиане средней продолжительности жизни около 5,5 мес. В связи с этим назначают паллиативное лечение с акцентом на локальный контроль течения болезни в виде хирургического вмешательства – резекции и/или пенэктомии или лучевой терапии с целью улучшения качества жизни. Другие специальные опции включают цитотоксическую терапию, таргетную, иммуно- и гормонотерапию [19, 28].

Больному назначена паллиативная цитотоксическая терапия по схеме EDP-M (доксорубин + этопозид + цисплатин + митотан). Через 7 мес пациент погиб от прогрессирования

опухолевого процесса. Общая продолжительность жизни составила 11 мес.

Представленный случай метастатического поражения полового члена при первичном адренокортикальном раке надпочечника является первым наблюдением, опубликованным в отечественной и зарубежной литературе.

Заключение

Метастатическое поражение полового члена при адренокортикальном раке является исключительно редким и описано нами впервые. При этом наиболее распространенными первичными очагами являются злокачественные опухоли органов малого таза – урогенитального тракта и ректосигмоидного отдела толстой кишки, реже первичные очаги локализируются во внетазовых органах. Вторичная опухоль полового члена свидетельствует о диссеминированном процессе. Клинический дебют болезни заключается в появлении опухолевой массы в различных отделах члена, локальной боли и приапизма. Внетазовая локализация первичной опухоли при метастатическом поражении полового члена сопровождается множественным синхронным метастазированием.

Приведенный случай метастатического поражения полового члена свидетельствует о важности осведомленности врачей общей практики о возможности нетипичных локализаций метастатических проявлений при различных злокачественных новообразованиях, в частности адренокортикальном раке. При этом диспансерное наблюдение с установленным объемом обследования является важным фактором своевременной диагностики и персонализированного лечения. Учитывая орфанный характер первичной опухоли, важно публиковать любые аналогичные клинические случаи.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациент подписал форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today (version 1.1). Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2024. Available at: <https://gco.iarc.who.int/today/accessed>. Accessed: 08.11.2024.
2. Cherian J, Rajan S, Thwaini A, et al. Secondary penile tumours revisited. *Int Semin Surg Oncol*. 2006;3:33. DOI:10.1186/1477-7800-3-33
3. Hota P, Patel TN, Zhao X, et al. A rare case of penile metastases as a harbinger of primary pulmonary adenocarcinoma. *Case Rep Radiol*. 2018;2018:6. DOI:10.1155/2018/8361368.8361368
4. Mearini L, Colella R, Zucchi A, et al. A review of penile metastasis. *Oncol Rev*. 2012;6(1):e10. DOI:10.4081/oncol.2012.e10
5. Zhang K, Da J, Yao HJ, et al. Metastatic tumors of the penis: a report of 8 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(1):e132. DOI:10.1097/MD.0000000000000132
6. Hizli F, Berkmen F. Penile metastasis from other Malignancies. A study of ten cases and review of the literature. *Urol Int*. 2006;76:118–21. DOI:10.1159/000090872
7. Youssef I, Elst L, Watkin N, et al. International case series of metastasis to penis. *BJUJ Compass*. 2023;5(1):166–9. DOI:10.1002/bco2.282
8. Al Achras B, Zakhour J, Chauhan A, et al. Comprehensive evaluation of adrenal cortical cancer: Single-center 22-year experience. *Endocr Metab Sci*. 2023;11(100133):2666–3961. DOI:10.1016/j.endmts.2023.100133
9. Efares B, Ebang GA, Tahirou S, et al. Penile metastasis from rectal adenocarcinoma: a case report. *BMC Res Notes*. 2017;10:564. DOI:10.1186/s13104-017-2901-5
10. Zheng FF, Zhang ZY, Dai YP, et al. Metastasis to the penis in a patient with adenocarcinoma of lung, case report and literature review. *Med Oncol*. 2009;26(2):228–32. DOI:10.1007/s12032-008-9113-8
11. Sönmez NC, Coşkun B, Arisan S, et al. Early penile metastasis from primary bladder cancer as the first systemic manifestation: a case report. *Cases J*. 2009;2(8):2007–10.
12. Nova-Camacho LM, Collins K, Trpkov K, et al. Metastatic solid tumours to the penis: a clinicopathologic evaluation of 109 cases from an international collaboration. *Histopathology*. 2023;83:31–9. DOI:10.1111/his.14927
13. Yan W, Fu H, Liu H, et al. Acute urinary retention due to corpus cavernosum penile metastasis from lung adenocarcinoma after targeted therapy: a case report and review of the literature. *Front Oncol*. 2024;14:1278245. DOI:10.3389/fonc.2024.1278245
14. Огнерубов Н.А., Огнерубова И.Н. Злокачественный приапизм. *Вестник Тамбовского университета. Серия Естественные и технические науки*. 2017;22(1):171–4 [Ognerubov NA, Ognerubova IN. Cancerous priapism. *Tamboy University Reports. Series: Natural and Technical Sciences*. 2017;22(1):171–4 (in Russian)]. DOI:10.20310/1810-0198-2017-22-1-171-174
15. Огнерубов Н.А., Антипова Т.С. Злокачественный рефрактерный приапизм при уротелиальном раке. Клиническое наблюдение. *Современная Онкология*. 2022;24(2):200–3 [Ognerubov NA, Antipova TS. Malignant refractory priapism in case of urothelial cancer. Case report. *Journal of Modern Oncology*. 2022;24(2):200–3 (in Russian)]. DOI:10.26442/18151434.2022.2.201444
16. Abeshouse BS, Abeshouse GA. Metastatic tumors of the penis: a review of the literature and a report of two cases. *J Urol*. 1961;86:99–112.
17. Cocci A, Hakenberg OW, Cai T, et al. Prognosis of men with penile metastasis and malignant priapism: a systematic review. *Oncotarget*. 2018;9:2923–30.
18. Dolny M, Czajkowska M, Czajkowska K, et al. Penile metastasis secondary to urothelial bladder cancer. *Urol Case Rep*. 2023;49:102428. DOI:10.1016/j.eucr.2023.102428
19. Guo LC, Li G, Wang XM, et al. Penile metastases from primary lung cancer: Case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(26):e7307. DOI:10.1097/MD.00000000000007307
20. Kendi T, Batislam E, Basar MM, et al. Magnetic resonance imaging (MRI) in penile metastases of extragenitourinary cancers. *Int Urol Nephrol*. 2006;38(1):105–9. DOI:10.1007/s11255-005-0256-7
21. Cho DY, Kim HJ, Kim JY. Renal Cell Carcinoma Metastasis to the Penis: A Case Report and Literature Review. *Medicina*. 2024;60(4):554. DOI:10.3390/medicina60040554
22. Hizli F, Berkmen F. Penile metastasis from other malignancies. A study of ten cases and review of the literature. *Urol Int*. 2006;76:118–21.
23. Blanc ECJ, Cardot V, Mabillet L. F-FDG PET/CT scan in Malignant priapism with diffuse pulmonary adenocarcinoma metastatic invasion of both corpus spongiosum and cavernosum. *Eur J Nucl Med Mol Imag*. 2014;41:588–9. DOI:10.1007/s00259-013-2644-z
24. Gorospe L, Gonzalez-Garcia A, Gonzalez-Gordaliza MC, et al. Metastasis to the corpus spongiosum of the penis in a patient with lung cancer causing acute urine retention. *Surgery*. 2018;163:474–5. DOI:10.1016/j.surg.2017.07.020
25. Fujimoto N, Hiraki A, Ueoka H, Harada M. Metastasis to the penis in a patient with squamous cell carcinoma of the lung with a review of reported cases. *Lung Cancer*. 2001;34(1):149–52. DOI:10.1016/S0169-5002(01)00226-4
26. Lin YH, Kim JJ, Stein NB, Khera M. Malignant priapism secondary to metastatic prostate cancer: a case report and review of literature. *Rev Urol*. 2011;13(2):90–4. DOI:10.3909/riu0508
27. Chan PT, Bégin LR, Arnold D, et al. Priapism secondary to penile metastasis: a report of two cases and a review of the literature. *J Surg Oncol*. 1998;68(1):51–9. DOI:10.1002/(sici)1096-9098(199805)68:1<51::aid-jso11>3.0.co;2-u
28. Du Plessis DE, Van Der Merwe A, Heyns CF. Penile metastases from primary bronchus carcinoma – a case report and literature review. *African J Urol*. 2015;21(1):57–61. DOI:10.1016/j.afju.2014.10.005

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.06.2024

Статья принята к печати / The article accepted for publication: 07.12.2024